

THÈSE

présentée

**A LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS**

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

par

Geneviève LEROUX-MAMO

**TITRAGES EN MILIEU SALIN CONCENTRE :
APPLICATION A L'ARGENTIMETRIE
DES BASES PURIQUES ET DES BARBITURIQUES**

SOUTENUE LE 28 OCTOBRE 1969
devant la Commission d'examen

JURY :

MM. P. MALANGEAU Professeur	Président
A. MANGEOT Professeur	} Examineurs
F. PELLERIN Maître de Conférences agrégé	
Ch. MORIN Chef de Laboratoire à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris	

THÈSE

présentée

**A LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS**

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

par

Geneviève LEROUX-MAMO

**TITRAGES EN MILIEU SALIN CONCENTRE :
APPLICATION A L'ARGENTIMETRIE
DES BASES PURIQUES ET DES BARBITURIQUES**

SOUTENUE LE 28 OCTOBRE 1969

devant la Commission d'examen

JURY :

MM. P. MALANGEAU Professeur	Président
A. MANGEOT Professeur	} Examineurs
F. PELLERIN Maître de Conférences agrégé	
Ch. MORIN Chef de Laboratoire à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris	

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

par

M.

Genestier-Léon-Mano

TITRAGE EN MILIEU SALIN CONCENTRÉ :
APPLICATION DE L'ARGENTIMÉTRIE
DES BASES PURES ET DES SALTURIQUES



SOUTENUE LE 22 OCTOBRE 1911
devant la Commission d'examen

1911

M. P. MALLON, Secrétaire
J. MALLON, Secrétaire
F. MALLON, Secrétaire
C. MALLON, Secrétaire
D. MALLON, Secrétaire

PERSONNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM.	MALANGEAU P.		DOYEN
	GUILLOT M.	○ +	Assesseur
	DELAVEAU P.		Assesseur
	ROBINEAU L.	+	Secrétaire Général
Mme	FERRARI S.		Attaché principal A. U.
Mr .	JEANDEL L.		Attaché A. U.
Mme	ESPINASSE M. L.		Attaché A. U.
MM.	BRENN A.	+	Attaché I. U.
	JACOB A.	+	Attaché A. U.
Mme	MUR A. M.		Attaché A. U.
Mle	FRIZOL E.		Attaché A. U.
Mr	TRICAN J. H.		Attaché A. U.

DOYEN HONORAIRE

Mr	VALETTE Guillaume	○ +
----	-------------------	-----

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	LAUNOY L.	○ +
	FLEURY P.	○ +
	PICON M.	○ +

PROFESSEURS

MM.	JANOT M. M.	○ +	Membre de l'Institut Pharmacie Galénique (T)
	VALETTE G.	○ +	Pharmacodynamie (T)
	PARIS R.	○ +	Matière Médicale (T)
	GUILLOT M.	○ +	Physique (T)
	GAUTIER J. A.	○ +	Chimie Organique (T)
Mle	LAMBIN S.	+	Microbiologie (T)

MM.	RAOUL Y.	+	Physiologie (T)
	COURTOIS J.	+	Chimie Biologique (T)
	DOMANGE L.	O +	Chimie Générale et Minérale (T)
	TRUHAUT R.	O +	Membre de l'Institut, Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
	MORETTE A.	+	Hydrologie (T)
	CAVIER R.	+	Parasitologie (T)
	QUEVAUVILLER A.	+	Hygiène et Education Sanitaire (T)
	MOREAU R.	+	Pharmacie Chimique (T)
	GERMAN A.		Microbiologie (T)
	PIETTE M.	+	Hématologie (T)
	MALANGEAU P.		Chimie Analytique (T)
	GIERARD M.	+	Biochimie Appliquée (T)
	BILLEMANN G.		Législation, Déontologie et Histoire de la Phar- macie (T)
	DEYSSON G.	+	Botanique (T)
	FLAHAUT J.		Minéralogie (T)
	RENAULT J.		Chimie Organique (T)
	LE HIR A.		Pharmacie Galénique (T)
	BOUDENE C.		Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
	LARUELLE P.		Physique (T)
	ROSSIGNOL P.		Pharmacodynamie (T)
	MANGEOT A.		Pharmacie galénique industrielle (T)
	DELAVEAU P.		Séméiologie et Pathologie générale (T)
	COHEN Y.		Pharmacodynamie (T)
	RENAULT H.		Physique
	BOURDON R.		Chimie Analytique
	REYNAUD P.		Pharmacie Chimique

MM.	LE MOAN R.	Toxicologie
	POISSON J.	Pharmacie Galénique
	MICHEL R.	Endocrinologie (T)
	LECLERC M.	Hématologie
	PERCHERON F.	Chimie Biologique
	SAVEL J.	Biologie Animale
	DESVIGNES A.	Cryptogamie

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	PACILETTI C.	Toxicologie
	DORY J.	Microbiologie
	MICCQUE M.	Chimie Organique
	GUIGNARD J.L.	Botanique Générale
	GOUNELLE J.C.	Physiologie
	BINET P.	Biologie Animale
	COMBET FARNOUX C.	Chimie Organique
Mme	PLAT M.	Législation et Déontologie
		Pharmaceutique
MM.	DELACOUX E.	Pharmacie Chimique
	DUCHON D'ENGENIERES M.	Chimie Organique
	ADOLPHE C.	Physique
	GUERNET M.	Chimie Analytique
	DIDRY J.	Mathématiques appliquées aux Sciences Expérimentales
	KHODADAD P.	Chimie Minérale
	PUISIEUX F.	Pharmacie Galénique
	GUERIN H. (Chargé de cours)	Matière Médicale
	PERLES R. (dél.)	Chimie Biologique
	YONGER J. (dél.)	Chimie Analytique
	MESTRE J. (dél.)	Botanique
	RIVET J. (dél.)	Chimie Générale et Minérale
	HAZEBROUCQ G. (dél.)	Physique
	BOURRINET P. (dél.)	Hygiène

MM.	ETIENNE J. (dél.)	Mathématiques
	SCULEAU Ch. (dél.)	Chimie Générale et Minérale
	HAMON M. (dél.)	Chimie Analytique
	AGNERAY J. (dél.)	Biologie
	DREUX C. (dél.)	Biochimie Appliquée
	ROUSSELET F. (dél.)	Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES

Mr	GESTEAU P.	+
Mr	GUERIN H.	+
Mme	HARISPE M.	
Melle	LONGUEVALLE S.	

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

(Liste alphabétique)

Mlle.	ADAM Yves	T.P. Pharmacie Chi- mique 5ème Année
	AYMARD Pierre	E.D. Physiologie
Melle	BARNIER Suzanne (dél.)	Mathématiques
Melle	BERNARD Jacqueline	Bactériologie 5ème année
Mr	BESANCON Pierre (dél.)	Mathématiques
Mme	BLANC Jeanine	E.D. Chimie Organique 1ère année
Mme	BONALY Jacqueline (dél.)	E.D. Botanique 1ère A.
Melle	BOURNIQUE Claude	T.P. Physiologie Végétale
Mlle.	BRALET Michel (dél.)	E.D. Zoologie 1ère année
	CANAL Jacques (dél.)	Biochimie appliquée 5e A;
	CARLIER Alain	CES Pharmacie Galénique Industrielle
	CARRÉ Daniel (dél.)	Mathématiques ./.

Mlle	CARRERE Clothilde	T.P. Microbiologie 4e A.
Mme	CENAC Jacqueline	CES Parasitologie
Mr	CERCEAU Henri (dél.)	E.D. Chimie Minérale 1ère A.
Mme	CHARPENTIER Madeleine	E.D. Chimie Générale et Minérale
Mr	CHERON J. Marie (dél.)	T.P. Chimie Biologique
Mlle	CHOIX Marguerite	T.P. Pharmacie Galénique
Mlle	CLAIR Geneviève	E.D. Essais Médicaments Végétaux
Mr	DAGRON Christian	E.D. Chimie Générale et Minérale
Mr	DAVY Jean (dél.)	CES Biochimie
Mlle	DECAUDIN M. Thérèse	T.P. Parasitologie 4e A.
Mr	DELATTRE Jacques (dél.)	Biochimie Appliquée 5e A.
Mr	DELCOURT Alain (dél.)	E.D. Botanique
Mr	DOUSSIN Alexandre	T.P. Chimie Analytique 5ème année
Mlle	DUMANT Geneviève	CES Contrôle médicaments (Physico-chim.)
Mme	DUPONT Charlotte	T.P. Pharmacodynamie
Mr	ETIENNE Guy	T.P. Pharmacie Galé- nique
Mme	FAURE Liliane	E.D. Chimie Organique
Mlle	FLEURY Solange	E.D. Chimie Analytique Quantitative 2ème année
Mlle	FOGLIETTI Anne Marie	T.P. Chimie Biologique
Mr	GIRARDEAU François (dél.)	T.P. Chimie Organique 5ème année
Mr	GOBERT Jean (dél.)	T.P. Zoologie 1ère année
Mlle	GOUSAT Marie-José	E.D. Botanique 1ère A.
Mr	GROSSIORD J. Louis (dél.)	T.P. Physique 1ère année
Mlle	GUILLOUX Edith (dél.)	T.P. Chimie Biologique
Mr	HARISPE Jean +	T.P. Chimie Organique 2ème année
Mr	HENRY Jacques	Essais médicaments chi- miques et galéniques

Mme HUBERT Jeanne	CES Bactériologie, Immunologie
Mme JULIEN Maud	E.D. Physique 2ème A.
Mr JULIEN René	E.D. Chimie Générale et Minérale 1ère année
Melle JUND Yvonne	CES Microbiologie, Bactériologie
Mr LALLEGERIE Pierre (dél.)	CES Biochimie
Mr LAROCHE Jacques	Hygiène Education Sanitaire
Mr LEBCEUF Michel	CES Pharmacotechnie Galénique
Mme LEDUC Yvette	Chimie Analytique Qualitative
Mr LEGENDRE Lucien (dél.)	T.P. Chimie Organique 2e
Mme LEGER Nicole	Parasitologie 5ème année
Mr LELUAN Georges	Bactériologie C.E.S.
Mr LELUC Robert	T.P. Microbiologie 5e A. et Biologie
Mr LEMAY René	Législation
Mr LEMONNIER Alain	T.P. Chimie Analytique Quantitative
Mr LEPAREUR Christian (dél.)	Mathématiques
Mme LEQUANG Thuan (dél.)	T.P. Chimie Analytique Qualitative
Mr LEVILLAIN Pierre	E.D. Chimie Analytique 1ère année
Mme LEVY Françoise (dél.)	E.D. Botanique 2ème A.
Mr LIEFERMAN Joseph	E.D. Physique 1ère année
Melle LONGEVIALLE Monique	E.D. Botanique 1ère A.
Mr MACCARIO Jean (dél.)	Mathématiques
Mr MAHUZIER Georges	T.P. Chimie Analytique Qualitative
Mr MANDEREAU Jean	CES Pharmacotechnie Chimique
Mr MANET Léon	Chimie Biologique C.E.S.

Mr	MARTIN FRERE Henry	T.P. Chimie Générale et Minérale 1ère année
Mr	MAUGUEN Yves (dél.)	Mathématiques
Melle	MICHELET Annick	E.D. Chimie Générale et Minérale 2ème année
Melle	MORIN Hélène	CES Pharmacodynamie
Mme	MOURY Jacqueline (dél.)	T.P. Zoologie 1ère année
Mr	NGUYEN Phu Lich (dél.)	CES Toxicologie
Mme	NOTTEGHEM M. Jacqueline	T.P. Parasitologie 4e A.
Mme	PAHOUSE Jacqueline	Microbiologie et Virologie C.E.S.
Mme	PAOLAGGI Françoise	CES Electrochimie
Mr	PARIS Michel	CES Contrôle Médicaments (biologie)
Mr	PESTIS Jean	T.P. Anatomie Physiologie Humaines
Mme	PIETTE Colette	Hématologie Biologie 5e A.
Mr	POULLAIN Pierre	CES Hématologie
Mr	POUSSET Jean-Louis	Chimie Extractive
Mr	QUENEZ Pierre	T.P. Chimie Générale et Minérale 1ère année
Mme	ROBERT Monique	CES Immunologie Microbiologie
Mr	RODIER Noël (dél.)	E.D. Physique 2ème A.
Melle	ROLLEN Alice +	T.P. Botanique 1ère A.
Melle	ROUSSELET Renée	Essais Médicaments Végétaux
Mme	RUBLER M. (dél.)	E.D. Chimie Organique
Mme	SALES Nicole	T.P. Physiologie
Mr	SCHUSTER Jean	Toxicologie 4e et 5e A.
Melle	SORIA Claudine	Biochimie Appliquée 5e A.
Mme	SEILLER Monique	T.P. Pharmacie Galénique Industrielle
Melle	STRUPLER Nicole	E.D. Chimie Générale et Minérale 1ère année

Mr	THUCNG CONG TRIEU	T.P. Chimie Analytique Quantitative
Melle	TROUPEL Solange (dél.)	T.P. Chimie Analytique Quantitative
Mr	VIERTOND J. Michel	T.P. Chimie Organique 5e année (synthèse orga- nique)
Mr	VILLERS Jacques	T.P. Physique 2ème année
Mme	WELEY Josette (dél)	T.P. Pharmacie Galénique

BIBLIOTHEQUE

Melle	RUYSSEN Y.	+	Conservateur en Chef
Mme	DESGRIPPES A.		Conservateur
Melle	BOUVRESSE A. M.		Bibliothécaire
Mme	COULET M. A.		Bibliothécaire
Melle	LANGLOIS C.		Bibliothécaire

Légion d'honneur	+	Chevalier
	○	Officier
	◌	Commandeur

A Monsieur le Professeur P. MALANGEAU

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris

Professeur de Chimie Analytique à la Faculté de
Pharmacie de Paris

Pharmacien en Chef des Hôpitaux Psychiatriques de
la Seine

A Monsieur le Professeur A. MANGEOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux
de Paris

A Monsieur le Professeur F. PELLERIN

Maître de Conférences agrégé à la Faculté Mixte de
Médecine et Pharmacie de Rouen

Pharmacien en Chef de l'Hôpital d'Eaubonne

A Monsieur Ch. MORIN

Chef de Laboratoire à la Pharmacie Centrale
des Hôpitaux de Paris

TITRAGES EN MILIEU SALIN CONCENTRE :
APPLICATION A L'ARGENTIMETRIE
DES BASES PURIQUES ET DES BARBITURIQUES

INTRODUCTION

L'argentimétrie a fait l'objet d'applications variées à l'analyse des groupements fonctionnels acétyléniques vrais, aldéhydes, mercaptans ou de nombreux composés organiques formant des sels ou des complexes argentiques tels que bases puriques, barbituriques, sulfamides.

En solution dans la pyridine, la formation des dérivés argentiques est accompagnée pour certains d'entre eux de la libération d'un proton titrable. En solution aqueuse, en présence ou non de solvants organiques, et dans des conditions bien déterminées, les dérivés argentiques sont rendus insolubles et leur précipitation est suivie du dosage de l'excès d'ions d'argent par les méthodes usuelles.

L'emploi de la protométrie dans les solvants non aqueux, après transformation en dérivés argentiques, ne pose pas de problèmes particuliers et les méthodes de dosage des acétyléniques, des barbituriques ou des mercaptans sont devenues classiques. En revanche, les titrages en solution dans l'eau ont donné lieu à un grand nombre de recherches. L'examen de la bibliographie montre que la composition des dérivés argentiques varie avec les conditions de la précipitation et très souvent n'est pas précisée. De plus, l'insuffisance des détails opératoires ne permet pas toujours de reproduire les techniques proposées avec une précision satisfaisante. Enfin, presque tous les procédés sont fondés sur le titrage par retour de l'excès d'ions Ag^+ : ils se prêtent mal aux dosages en série et à l'automatisation des procédés.

Notre étude se situe dans le cadre des travaux de Messieurs GAUTIER et PELLERIN; l'étude de solvants variés tels que les solutions salines concentrées fait suite à celle des solvants non aqueux qu'ils ont effectuée à des fins analytiques et leur est apparue d'application avantageuse à la protométrie.

Le premier objectif de notre travail a été d'étendre cette étude à la précipitation dans les solutions salines concentrées des dérivés argentiques de quelques bases puriques, barbituriques et sulfamides; nous avons précisé la nature et la composition des dérivés argentiques isolés dans de tels milieux.

Cette étude nous a permis d'atteindre le deuxième objectif de notre travail : mettre au point une méthode de dosage argentimétrique direct de ces composés et utiliser une méthode potentiométrique permettant d'effectuer des titrages rapides et rendant possible l'automatisation du procédé.

Enfin, les résultats obtenus nous ont amenée à envisager les applications pratiques au cas du contrôle des médicaments que nous avons mises en évidence à l'aide d'exemples variés.

Nous remercions Monsieur le Doyen MALANGEAU de tout l'intérêt qu'il nous a témoigné, ainsi que d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Monsieur le Professeur MANGEOT dont la bienveillante compréhension nous a considérablement aidée pour la réalisation de ce travail; nous l'en remercions et lui exprimons ici toute notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur FELLERIN, de nous avoir toujours guidée avec sollicitude en nous faisant bénéficier de son expérience de la Chimie Analytique et de n'avoir cessé de nous encourager; nous lui exprimons ici notre reconnaissance.

Monsieur MORIN de nous avoir fait bénéficier de sa compétence et de son expérience d'analyste tout au long de plusieurs années; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

Nous tenons aussi à remercier tous ceux qui ont facilité notre travail, et tout particulièrement l'équipe de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris.

PREMIERE PARTIE

ETUDE DES BASES PURIQUES

CHAPITRE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Le nitrate d'argent réagit avec les bases puriques en solution, notamment la théophylline, la théobromine et leurs dérivés avec formation de composés monoargentiques insolubles en milieu aqueux neutre ou alcalin.

Les coefficients de solubilité du théobrominate d'argent et du théophyllinate d'argent ont été calculés par de nombreux auteurs : PERELMAN (1) trouve 3.10^{-11} pour le théobrominate d'argent, SASSUNOVA et TOLGYESSY (2) $2,6.10^{-10}$ pour le théobrominate d'argent et $1,4.10^{-10}$ pour le théophyllinate d'argent. HOCH et TOMICEK (3) PECIAR et LINEK (4) ont montré que la solubilité du théophyllinate d'argent dépend également du pH du milieu; en effet le coefficient de solubilité passe de $1,2.10^{-9}$ à pH 6 à $1,6.10^{-12}$ à pH 11.

De nombreux procédés volumétriques sont fondés sur cette propriété; en particulier, diverses modalités opératoires de dosage de la théophylline et de ses dérivés sont décrites dans plusieurs pharmacopées (Pharmacopée Américaine, Anglaise, Danoise, Française, Internationale, Polonaise, Russe).

Dans tous les cas, la précipitation complète des bases puriques est assurée au moyen d'un excès de solution titrée de nitrate d'argent; les différences portent sur le choix du réactif alcalin (ammoniaque, soude, potasse, sels alcalins) et la fixation du pH. De plus, le titrage final est effectué selon des modalités diverses:

Méthodes indirectes : La formation de composés argentiques est accompagnée de la libération d'un proton H^+ qui est titré par acidimétrie après ajustage du pH, en présence d'un indicateur : bromothymolphtaléine pour la théophylline (5), rouge de phénol pour la théobromine (6), (7), (8), (9), (10), (11) (pharmacopée danoise, internationale, polonaise, russe), ou par potentiométrie (12).

Méthodes par retour : Après précipitation de la base purique par un excès d'ions argent en milieu neutre (13) ou ammoniacal (14), l'excès d'argent est dosé après filtration du précipité par le thiocyanate en milieu nitrique en présence d'alun de fer (13), (14). Ces méthodes ont été appliquées par STEVENS et WILSON (14) à la théophylline, théophylline éthylène diamine et la théophylline monoéthanolamine. L'USP XVI, la pharmacopée française et internationale l'appliquent à l'aminophylline. Quant à KAMIEWSKA et ZYZYNSKI (15) ils l'utilisent pour doser la théophylline dans un mélange théophylline, hydroxyethyl théophylline, après avoir évalué la somme des deux bases puriques par spectrophotométrie ultra-violette.

Le dosage gravimétrique de l'excès d'ions argent a été préconisé par SCHMITT (16) : le réactif précipitant est le chlorure d'argent ammoniacal $[Ag (NH_3)_2]Cl$; l'excès de réactif est précipité sous forme de chlorure d'argent par simple acidification.

HENNART (17) a proposé une méthode indirecte de dosage de la 3-mercaptopurine; après précipitation, les ions argent déplacent le nickel du complexe tétracyanonickelate de potassium $[Ni (CN)_4]^{2-}$ et les ions nickel sont titrés par complexométrie.

Ces divers procédés sont difficilement adaptables aux moyens instruments de détermination de point d'équivalence tels que la potentiométrie ou la potentiographie. Ainsi de nombreuses études ont eu pour objet la recherche de procédés directs plus aisés et plus rapides.

HOCH et TOMICEK (3), GRIFFENHAGEN et BRADY (18) ont étudié l'influence de différents sels alcalins (borate de sodium, acétate de sodium, etc...) sur la formation des sels d'argent de la théobromine et de la théophylline et la possibilité de l'application du dosage potentiométrique direct des bases puriques par argentimétrie. PERELMAN (1), PECIAR, LINEK et FEDORANKO (18) (20) ont étudié le comportement des bases puriques seules ou dans des mélanges et recherché des applications en particulier pour les mélanges, en faisant varier les conditions de pH au cours du titrage.

Enfin, SARSUNCVA et TOLGYESSY (2) dosent la théobromine et ses dérivés, la théophylline, l'aminophylline au moyen de nitrate d'argent marqué ^{110}Ag en comptant le nombre d'impulsions par minute sur le filtrat de précipitation au fur et à mesure du titrage. Le point d'équivalence est révélé par l'augmentation brusque du nombre d'impulsions. Ils ont appliqué cette méthode au dosage de la théobromine dans des comprimés après extraction en milieu alcalinisé par la soude et à celui de la théophylline dans des suppositoires après extraction de la base par l'éther en milieu nitrique.

CHAPITRE II

METHODE PROPOSEE

L'examen de la bibliographie montre que le dosage des bases puriques est effectué selon des modalités variées. Aussi, nous avons effectué une étude comparative de ces divers procédés en vue de déterminer le degré de précision de chacune d'elles ainsi que les facilités d'exécution et éventuellement d'automatisation. Cette étude nous a permis de constater que les conditions opératoires préconisées doivent être rigoureusement respectées (concentration, excès de réactif, durée de précipitation, etc.). Or, ce respect des conditions opératoires est souvent difficile ou impossible lorsque ces procédés sont appliqués au dosage direct des bases puriques dans les préparations pharmaceutiques; il est alors nécessaire pour se placer dans les conditions imposées, de recourir à des extractions et d'adapter le procédé à chaque cas particulier.

L'étude des conditions de travail propre à chaque méthode nous a ainsi amenée à préciser le rôle des divers facteurs intervenant dans la formation des dérivés argentiques des bases puriques et à proposer une méthode personnelle. Nous décrivons ci-dessous le procédé que nous préconisons.

Nous apporterons ensuite la justification du procédé retenu (chapitre III) et préciserons l'interprétation des phénomènes observés (chapitre IV) et le champ d'application du procédé (chapitre V).

DESCRIPTION DE LA METHODE

Nous avons utilisé la potentiométrie à intensité nulle (potentiométrie classique).

Réactifs

- solution aqueuse 0,1 N de nitrate d'argent
- solution aqueuse d'acétate de sodium, 3 H₂O à 50 p.cent (p/v)
- solution aqueuse N d'hydroxyde de sodium

Appareillage

- potentiographe Methrom E 336 A
- électrode combinée d'argent massif EA 246
 - électrode indicatrice d'argent
 - électrode de référence Ag/AgCl
 - solution intermédiaire : nitrate de potassium saturée

Technique

Dans un vase à précipiter d'environ 100 ml, introduire une prise d'essai p mg exactement pesée, correspondant à environ 0,5 mEq de base purique.

Ajouter 0,75 ml de solution normale de soude et 50 ml de solution d'acétate de sodium.

Agiter jusqu'à dissolution de la base purique (s'aider éventuellement de la chaleur pour faciliter la dissolution).

Adapter les électrodes et titrer à la température du laboratoire au moyen de la solution 0,1 N de nitrate d'argent.

Après la variation de force électromotrice correspondant au point d'équivalence, dépasser le terme de la réaction en ajoutant 2 à 3 ml de solution de nitrate d'argent.

Déterminer sur le tracé de la courbe le point d'équivalence.

Soit n ml le volume de solution 0,1 N de nitrate d'argent utilisé (de titre T) et mEq le milliéquivalent correspondant à la base purique : l'expression

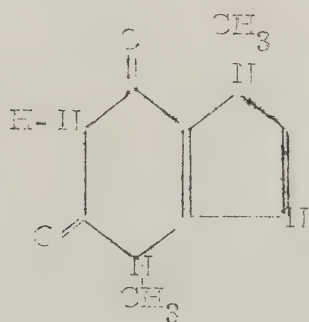
$$\frac{n \times T \times mEq \times 100}{p \text{ mg}}$$

donne la teneur pour cent en base purique analysée.

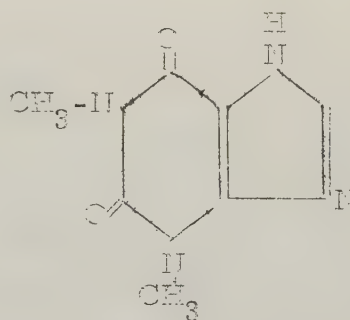
CHAPITRE III

JUSTIFICATION DE LA METHODE

Les essais ont été effectués sur la théophylline et la théobromine. La caféine ne fournit pas de dérivés argentiques dans les conditions de la méthode. La caféine est en effet un amphotère dont les polarités acide et basique sont trop faibles. D'ailleurs, son titrage dans l'acide acétique anhydre ne peut être envisagé qu'avec des solvants ou indicateurs particuliers (21), (22). En revanche, la théophylline et la théobromine sont des acides plus forts que la caféine et titrables comme tels dans certaines conditions.



Théobromine



Théophylline

Nous avons étudié successivement le comportement de ces deux bases puriques vis-à-vis des ions argent, l'influence des différents facteurs de la réaction :

- le rôle de l'alcalinité du milieu
- le rôle de l'acétate de sodium à forte concentration.

De plus, nous avons établi la composition des dérivés argentiques obtenus dans des conditions variées.

I - Rôle de l'alcalinité du milieu

Nous avons entrepris l'étude de l'influence de l'alcalinité sur la formation des dérivés argentiques.

1 - Mode opératoire :

Dans une fiole jaugée de 50 ml, introduire une prise d'essai exactement pesée, correspondant à 0,3-0,5 mM de base purique; ajouter pour chaque essai, une quantité croissante d'hydroxyde de sodium et compléter à 50 ml avec de l'eau distillée ou une solution aqueuse d'acétate de sodium à 50 pour cent (p/v).

Procéder au titrage argentimétrique potentiométrique.

2 - Résultats obtenus :

A - En solution aqueuse alcaline

En l'absence de base purique, l'affusion de solution titrée de nitrate d'argent dans une solution alcaline entraîne immédiatement la précipitation d'oxyde d'argent. Elle se traduit par une variation de potentiel de l'ordre de 100 mV, étalée sur 1,5 ml de réactif et au voisinage de 90 à 95 p. cent de la quantité théorique de soude mise en oeuvre. (fig. 1)

L'aspect de la courbe correspondant à la formation d'oxyde d'argent n'est pas comparable à celui de la formation des dérivés argentiques des bases puriques en solution aqueuse alcaline (figures 1 et 2).

Le coefficient de solubilité des dérivés argentiques des bases puriques dépend de la valeur du pH de la solution (3) (4); de plus, en solution aqueuse, la formation des dérivés argentiques est subordonnée à leurs transformations préalables en dérivés sodés. En effet, le titrage de la théophylline et

Figure 1

Courbe de titrage de H_2O_2 dans H_2SO_4 distillée par une solution de $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$

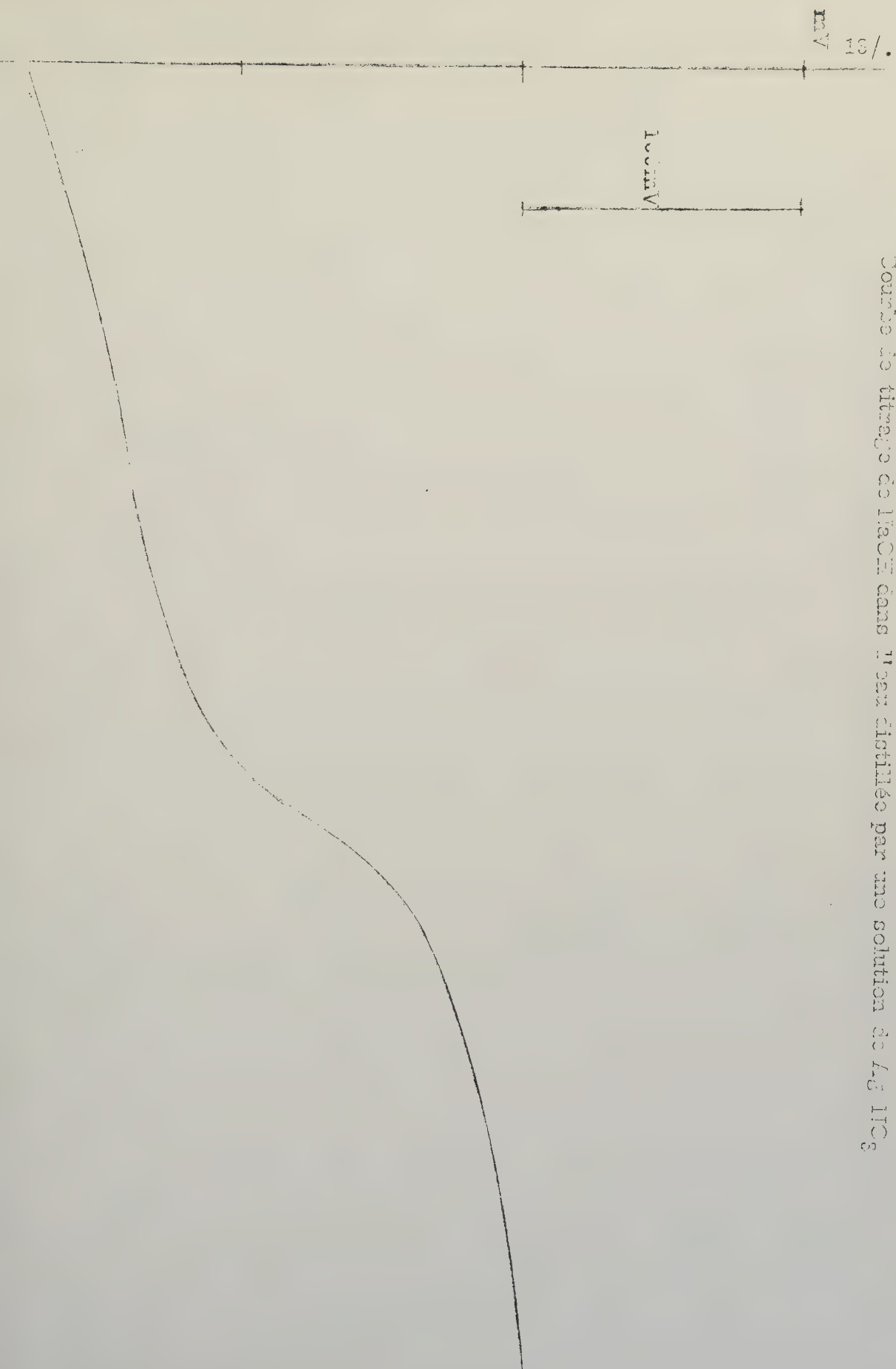
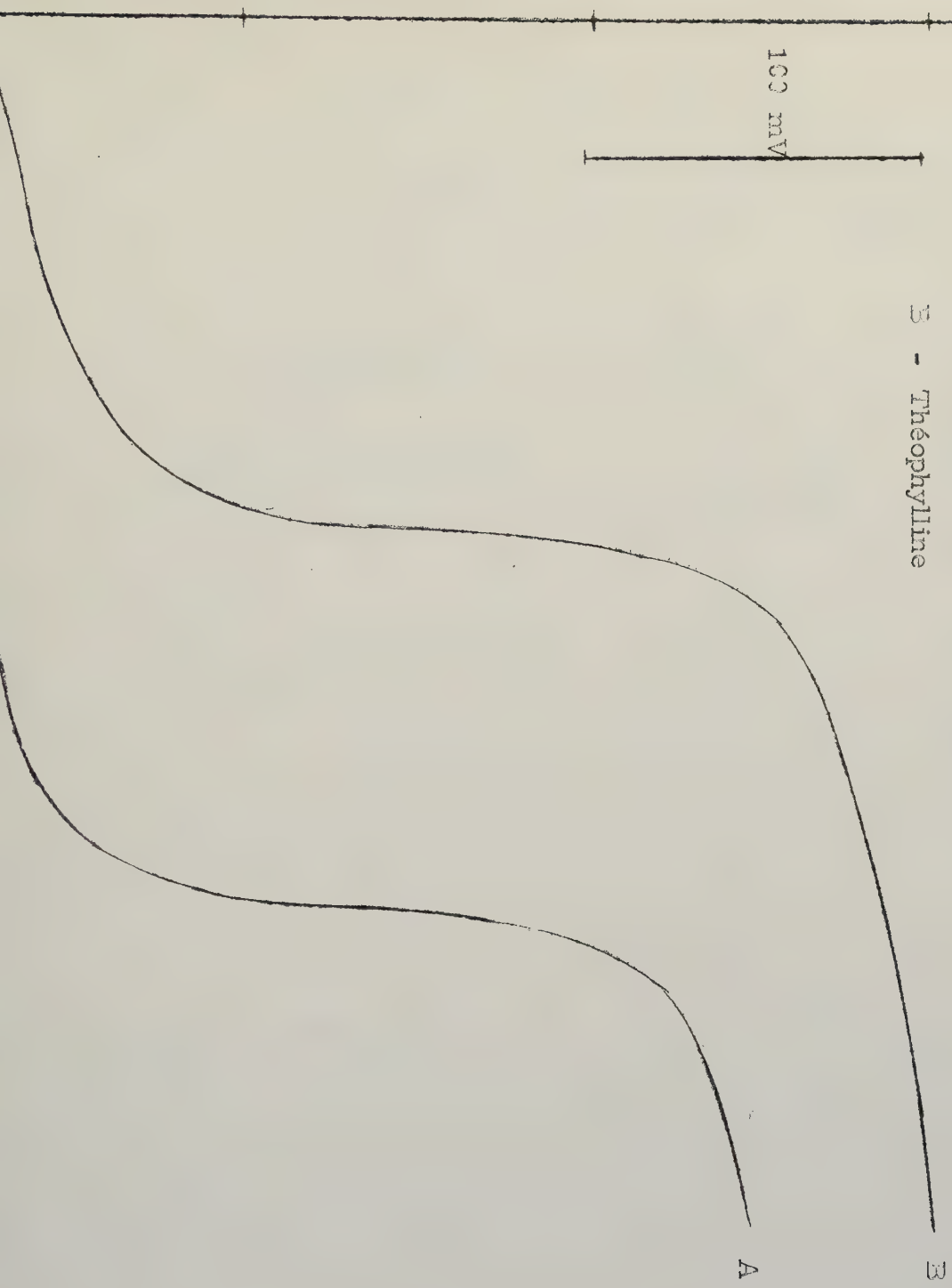


Figure 2

Titrage argentimétrique de la théophylline et de la théobromine en solution aqueuse alcaline (NaOH)

- A - Théobromine
- B - Théophylline



de la théobromine par les ions argent en présence de quantités croissantes de solutions titrées de soude montre (tableau 1 et figure 3) que la quantité d'ions argent

Tableau 1

Titrage argentimétrique de la théophylline et de la théobromine dans l'eau distillée en présence de quantités croissantes de soude.

Base purifiée étudiée (BF)	BF (mg)	pH	BF (mM)	NaOH (mM)	Ag+	%
Théophylline	0		0,402	0	0	
	1,198	7,7	0,253	0,75	0,0532	22,2
	0,402	8	0,250	0,100	0,1035	42,7
	0,500	9	0,403	1,200	0,197	49,7
	1,000	10	0,395	0,395	0,393	99,0
	4,000	11,2	0,292	1,200	0,295	101
Théobromine	0		0,357			
	0,1975	8,3	0,513	1,15	0,1435	28,0
	0,124	9	0,517	0,1	0,197	38,1
	1,293	9,4	0,513	0,157	0,1475	28,1
	0,483	9,4	0,412	0,215	0,197	47,0
	1,090	10	0,519	0,35	0,336	65,0
	1,10	11,4	0,392	1,390	0,393	99,0
	1,5	11	0,415	0,222	0,414	99,0
	2,1	11,4	0,393	0,317	0,336	85,5

consommée est proportionnelle à la quantité de soude ajoutée tant que l'atome d'hydrogène acide de la base purifiée n'est pas neutralisé en proportion stoechiométrique. Ensuite, en présence d'un excès de soude, le rapport Ag⁺/base purifiée est constant. L'inflexion due à la précipitation de l'oxyde d'argent apparaît ensuite si l'on continue l'affusion d'un excès d'ions argent (tableau 2).

Figure 3

Pourcentage de théobromine (TB) précipitée par les ions Ag^+
en solution aqueuse en fonction de, quantités croissantes
d'hydroxyde de sodium
(Courbe identique pour la théophylline)



Tableau 2

Titration argentimétrique de bases puriques dans l'eau distillée additionnée de NaOH

Base purique (BP)	BP (mM)	NaOH (mEq)	1°PBEq (mEq)	2°PBEq (mEq)
Théophylline	1,292	1,29	1,51	1,12
	1,296	1,29	1,293	1,18
Théobromine	1,299	1,296	1,293	1,951

B- Dans l'acétate de sodium à 50 pour cent

En l'absence de base purique, l'addition de solution titrée de nitrate d'argent à la solution alcaline d'acétate de sodium se traduit par la précipitation de l'oxyde d'argent. La variation de potentiel faible et étalée correspond sensiblement (Fig. 4) à la quantité théorique de soude présente dans la solution.

Cet essai à blanc confirme, comme dans le cas précédent, que l'allure de la courbe de précipitation de l'oxyde d'argent est très différente de celle observée par titrage des bases puriques dans les mêmes conditions (Fig. 4 et 5).

Les résultats obtenus font apparaître le comportement différent de la théophylline (tableau 3) et de la théobromine (tableau 4).

Figure 7

Titration de l'acide en solution aqueuse d'acétate de sodium à 50 p. cent par les ions Ag^+



100mV

Figure 3

Titrages argentimétriques de la théophylline et de la théobromine en solution aqueuse d'acétate de sodium à 50 p. cent

- 1 - Théobromine
- 2 - Théophylline

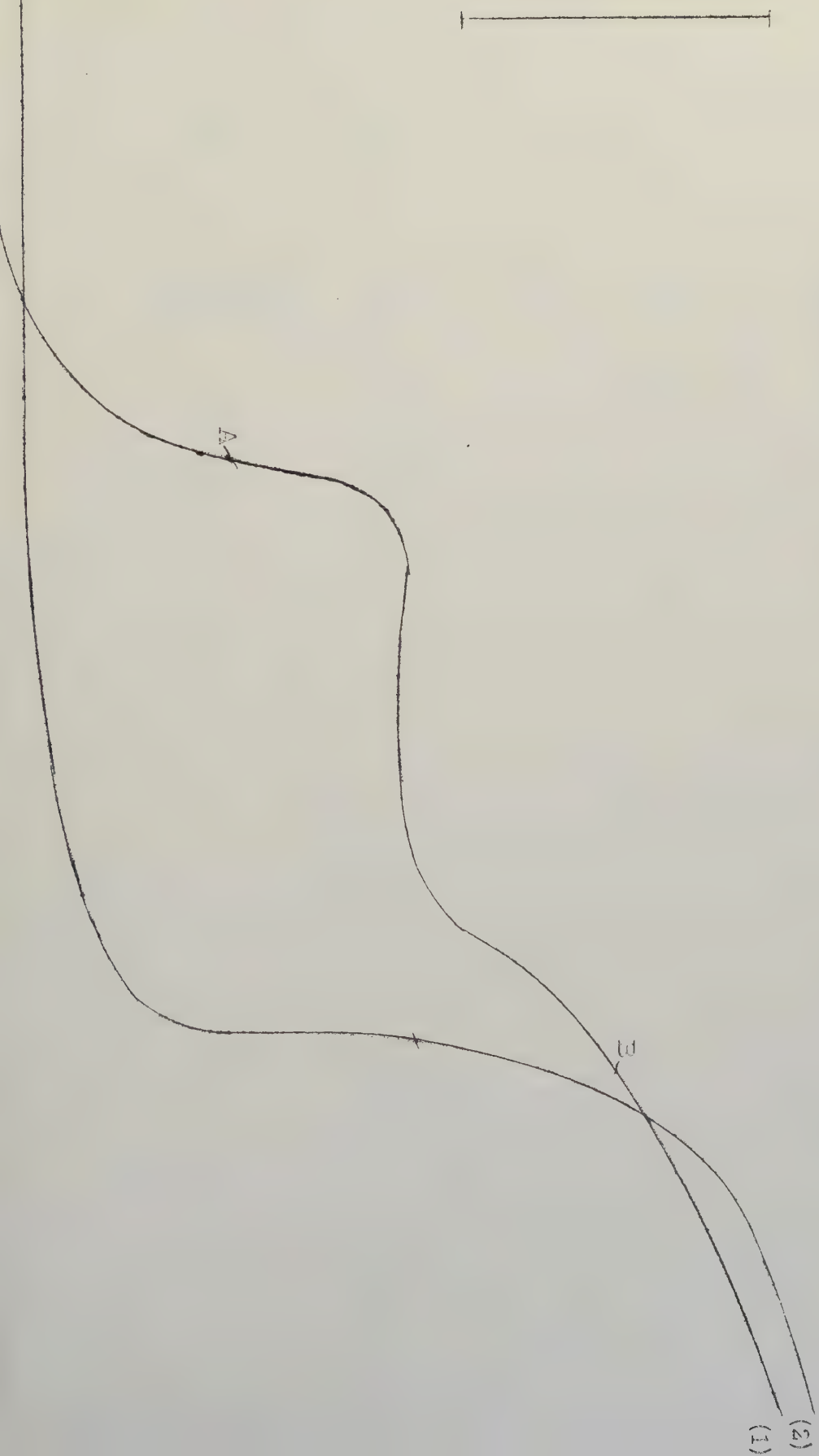


Tableau 2

Titrage argentimétrique de la théophylline (TP) en milieu acétate de sodium 50 pour cent.

$\frac{\text{NaOH(mEq)}}{\text{TP(mM)}}$	TP (mM)	NaOH (mEq)	Ag+ (mEq)	pourcentage
	0,417	0	0,413	100,5
0,280	0,442	0,1	0,459	102,1
0,442	0,442	0,2	0,450	102
1,10	0,458	0,5	0,456	100,5
2,21	0,226	0,5	0,220	101
2,30	0,458	1	0,470	102,5
4,3	0,500	2	0,503	120,5
4,40	0,448	2	0,493	111

a) En premier lieu (comparaison des figures 2 et 5) les courbes de titrage argentimétrique de la théophylline et de la théobromine présentent une allure différente en solution aqueuse alcaline et en solution saline concentrée.

b) En solution dans l'acétate de sodium à 50 pour cent, la théophylline et la théobromine se comportent différemment.

- théophylline : on observe la formation d'un seul dérivé argentique dans un rapport $\frac{\text{théophylline}}{\text{Ag}^+ \text{ consommé}} = 1$

D'autre part, l'alcalinité de la solution d'acétate de sodium est suffisante pour assurer la formation du dérivé argentique de la théophylline dans un rapport 1/1.

Il y a lieu de noter que le théophyllinate d'argent précipité à partir de la solution dans l'acétate de sodium présente un aspect cristallin au lieu de l'aspect gélatineux observé en solution aqueuse alcaline.

Tableau 4

Titrage argentimétrique de la théobromine (TB) en milieu acétate de sodium 50 pour cent

$\frac{\text{NaOH(mEq)}}{\text{TB(mEq)}}$	TB (mEq)	NaOH (mEq)	Ag ⁺ trouvé		% théorie	
			1° PBEq	2° PBEq		
	0,311	0	- 0,39	- 0,317	- 30	- 100
0,222	0,450	0,13	0,123	0,448	27	99,3
0,572	0,430	0,25	0,165	0,450	39	102,2
1	1	1	0,490	1,002	49,5	100,5
1,1	0,451	0,5	0,213	0,490	48,5	100
1,43	0,336	0,5	0,170	0,380	50,5	99
2,4	0,459	1	0,223		49,5	
3	0,330	1	0,168		50	
3	0,399	2,5	0,200		50,1	

- théobromine : l'observation de deux points d'équivalence révélés par deux variations brusques de potentiel au cours du titrage argentimétrique de la théobromine implique la formation successive de deux dérivés argentiques dont la composition calculée d'après la valeur du rapport théobromine correspond successivement à 2 (point A ^{Ag⁺ consommé} courbe 1 figure 5) et à 1 (point B courbe 1 figure 5).

Dans le cas de la théobromine, titrée directement sans addition de soude, les deux inflexions sont peu marquées; les deux points d'équivalence ne sont nettement révélés qu'à la condition d'opérer dans le milieu salin alcalinisé par la soude dans un rapport de concentration $\frac{\text{soude}}{\text{TE}} = 1$.

Nous avons constaté expérimentalement que pour les valeurs de ce rapport compris entre 1 et 1,5 l'inflexion du premier point d'équivalence est plus nette alors que la deuxième inflexion s'atténue, et disparaît pour des valeurs supérieures à 1,5.

Sur le plan pratique, l'addition de 1,5 à 2 milliéquivalents de soude par millimole de base purique nous est apparue comme les valeurs optimales. Dans ces conditions, le dosage de la théobromine est effectué en utilisant le premier point d'équivalence ($\text{Eq} = \text{PM} \times 2$), la précision est excellente. L'unique inflexion correspondant à la théophylline n'est pas modifiée.

Nous reviendrons sur l'explication de la différence de comportement entre ces deux bases puriques liée à leur différence de structure.

c) - La confirmation de la formation de deux dérivés argentiques de la théobromine a été apportée par l'essai suivant :

Nous avons ajouté à une prise d'essai connue de théobrominate d'argent, le dérivé sodé de la théobromine en quantité connue; nous avons procédé, sur leur solution dans l'acétate de sodium à 50 pour cent, au titrage argentimétrique. Selon la quantité de dérivé sodé présente on observe (tableau 5):

Tableau 5

Titration argentimétrique de la théobromine en présence de théobrominate d'argent en milieu acétate de sodium à 50 pour cent

Théobrominate d'argent(mM)	Théobrominate de sodium(mM)	Ag+ théorique		Ag+ trouvé	
		1° P.Eq	2° P.Eq	1° P.Eq	2° P.Eq
0,462	0,293		0,293		0,291
0,500	0,250		0,250		0,244
0,500	0,502		0,502		0,504
0,500	1,000	0,250	1,000	0,246	1,070
0,500	2,02	0,760	2,02	0,787	1,935

- Un seul point d'équivalence correspondant au dérivé sodé de la théobromine lorsque la concentration de ce dernier est inférieure ou égale à celle du théobrominate d'argent.

- Deux points d'équivalence lorsque la concentration du dérivé sodé est supérieure à celle du dérivé argentique : le premier point d'équivalence correspond à la différence théobromine ajoutée -- théobrominate d'argent et le deuxième au dérivé ²sodé ajouté.

II - Rôle de la solution saline : concentration et nature du sel

Etant donné la forte concentration saline de la solution utilisée pour le titrage de la théobromine et de la théophylline, il est évident que le rôle de l'acétate de sodium n'est pas seulement dû au pH et au pouvoir tampon qu'il communique à la solution. Avant de fournir une interprétation, il nous a paru nécessaire d'étudier l'influence de la concentration saline et le rôle de la nature du sel.

A cet effet, nous avons procédé aux titrages argentimétriques de la théobromine dans des solutions aqueuses d'acétate de sodium à des concentrations et par conséquent des forces ioniques différentes. Nous avons ensuite comparé le résultat avec ceux obtenus en employant des solutions salines variées de force ionique déterminée.

Mode opératoire - Dans tous les cas, les titrages ont été conduits selon la technique suivante :

Dissoudre 0,5 mM de théobromine amenée sous la forme de dérivé sodique dans 50 ml de la solution saline étudiée; procéder au titrage potentiométrique par argentimétrie (solution 0,1 N de nitrate d'argent).

1 - Influence de la concentration en acétate de sodium de la solution.

Les titrages ont été conduits dans des solutions d'acétate de sodium à 3 H₂O de force ionique 1, 2, 3, 4 (tableau 6), ainsi que dans des solutions à 2, 60 et 70 g pour cent d'acétate de sodium.

Tableau 6

Correspondance entre les forces ioniques et les concentrations en g pour 100 ml. de solutions de quelques sels utilisés.

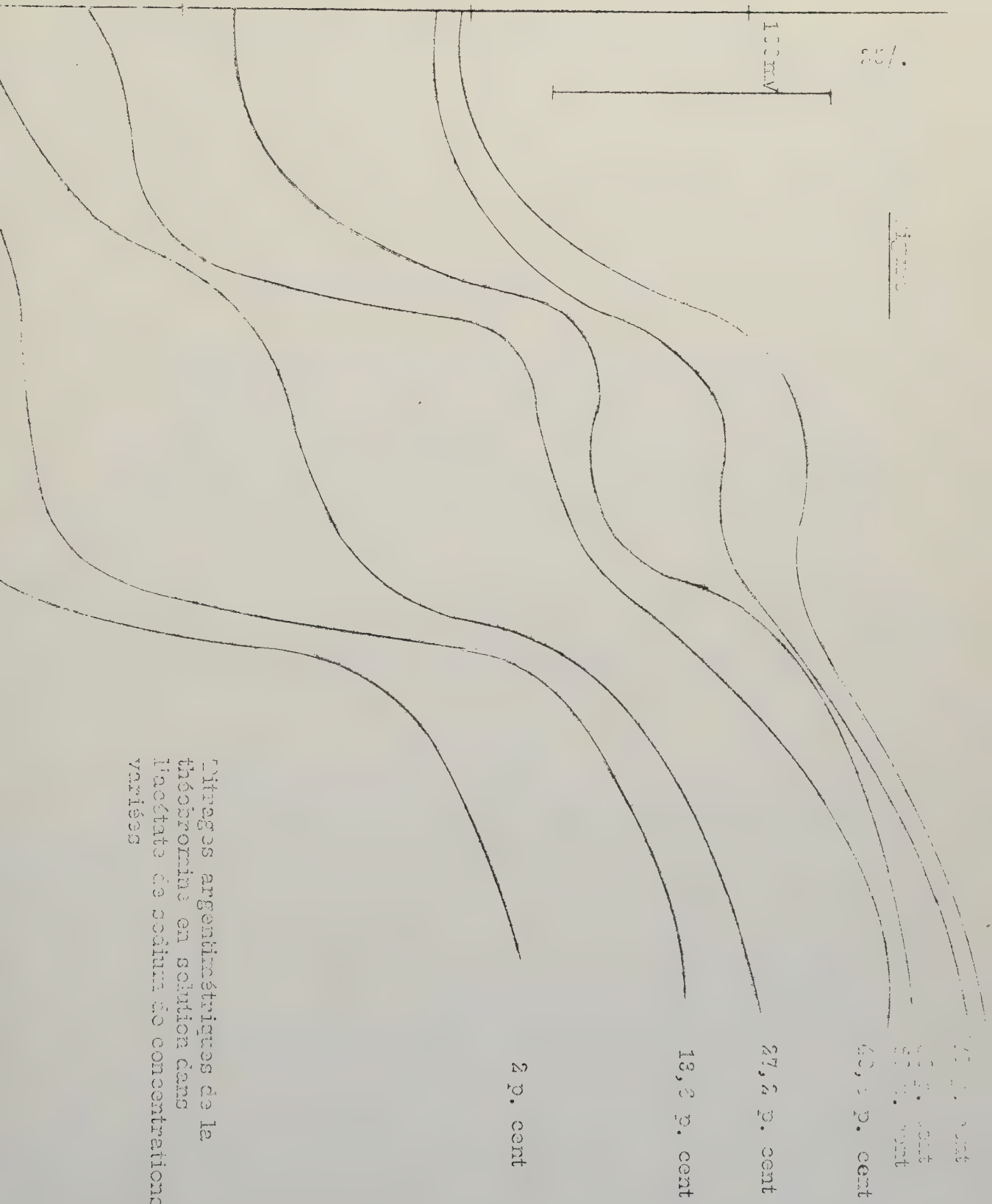
Nature du sel	$\mu = 1$	$\mu = 2$	$\mu = 3$	$\mu = 4$
$\text{CH}_3\text{COONa}, 3\text{H}_2\text{O}$	18,81	27,22	40,83	54,44
CH_3COOK	8,81	19,32	28,44	38,25
$\text{CH}_3\text{COOLi}, 2\text{H}_2\text{O}$	10,80	20,40	30,60	40,80
$\text{CH}_3\text{COONH}_4$	7,70	15,41	23,12	30,83
$\text{CCl}_3\text{Na}_2, 10\text{H}_2\text{O}$	3,64	19,33	28,31	38,17
Hg_2Na	5,59	17,00	25,50	34,00

1.2

1.7

1.2 cm

1.2



Isothermes argentitricaniques de la
thiocyanure en solution dans
l'acétate de sodium de concentrations
variées

L'examen des résultats (figuré 6) montre que, dans les solutions peu concentrées en acétate de sodium (2 pour cent), on observe un seul point d'équivalence correspondant à la formation du dérivé monoargentique de la théobromine (théobromine ₌₁). Dans ce cas, le sel intervient par le pH alcalin Ag^+ qu'il communique à la solution et par son pouvoir tampon en captant les protons libérés par action de $AgNO_3$.



Dans des solutions d'acétate de sodium de force ionique 2, 3 et 4 ainsi que dans la solution à 50 pour cent, on observe la formation des deux dérivés argentiques. L'examen des courbes montre que les variations de potentiel à chaque point d'équivalence sont maximales pour des concentrations en acétate de sodium de l'ordre de 40 à 50 pour cent.

Par conséquent, pour l'application pratique du procédé, les titrages argentimétriques doivent être conduits dans des solutions aqueuses renfermant environ 50 pour cent d'acétate de sodium.

2 - Influence de la nature du sel :

Les titrages ont été effectués dans des solutions aqueuses de divers sels (tableau 3) de force ionique connue.

L'emploi de nitrate de potassium et de borate de sodium sont limités par leur solubilité dans l'eau. L'acétate d'ammonium ne peut être utilisé en raison de son caractère amphotère

($pK_1(CH_3COONH_4) = 4,8$, $pK_2(NH_3) = 9,2$ et $pH = 1/2 (pK_1 + pK_2) = 7$) il précipite partiellement la théobromine.

Théophylline - Quelque soit la nature du sel utilisé, et la force ionique de la solution, le titrage potentiométrique de la théophylline ne révèle qu'un seul point d'équivalence, correspondant à la formation du dérivé monoargentique en proportion stoechiométrique.

Il convient de noter que la précision du dosage effectué dans une solution de carbonate de sodium est nettement moins bonne que celle obtenue dans les autres solutions salines. Ce fait peut être attribué à la forte alcalinité du milieu, nous avons d'ailleurs observé le même phénomène dans des solutions d'acétate de sodium à 50 pour cent additionnées d'un excès notable de soude (tableau 3).

Théobromine - L'examen des diverses courbes de titrage argentimétrique de la théobromine dans des solutions salines de borate de sodium (figure 1), nitrate de potassium (figure 2) et les solutions de faible force ionique (figures 3 à 12) révèle un seul point d'équivalence correspondant à la formation d'un dérivé monoargentique.

Lorsque la force ionique augmente, on voit apparaître deux inflexions la première correspond à la précipitation d'un dérivé argentique dont la composition est sensiblement dans un rapport $\frac{\text{théobromine}}{\text{Ag}^+} = 2$

L'augmentation de la concentration en sel favorise, par conséquent, la formation de ce premier dérivé insoluble, puisque la variation de potentiel correspondante est de plus en plus nette et importante.

3 - Interprétation des résultats

L'ensemble des résultats obtenus dans une solution d'acétate de sodium ou de différents sels met en évidence l'incidence de la force ionique de la solution.

Le comportement des bases puriques dissoutes dans de telles solutions peut être interprété selon un mécanisme comparable à celui

Figure 1

Titrages argentimétriques de la théobromine en solution aqueuse de borate de sodium
à 1 et 5 p. cent

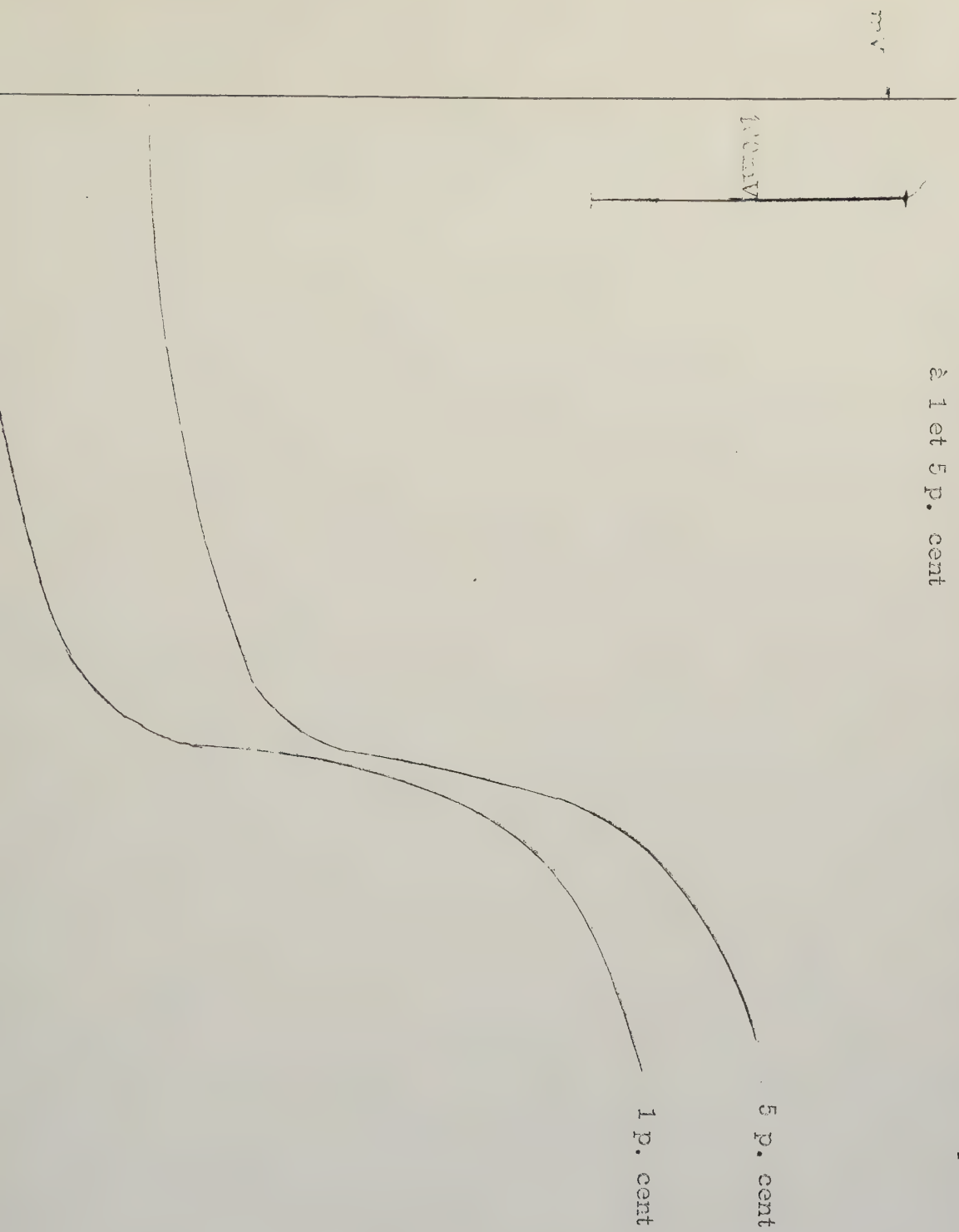
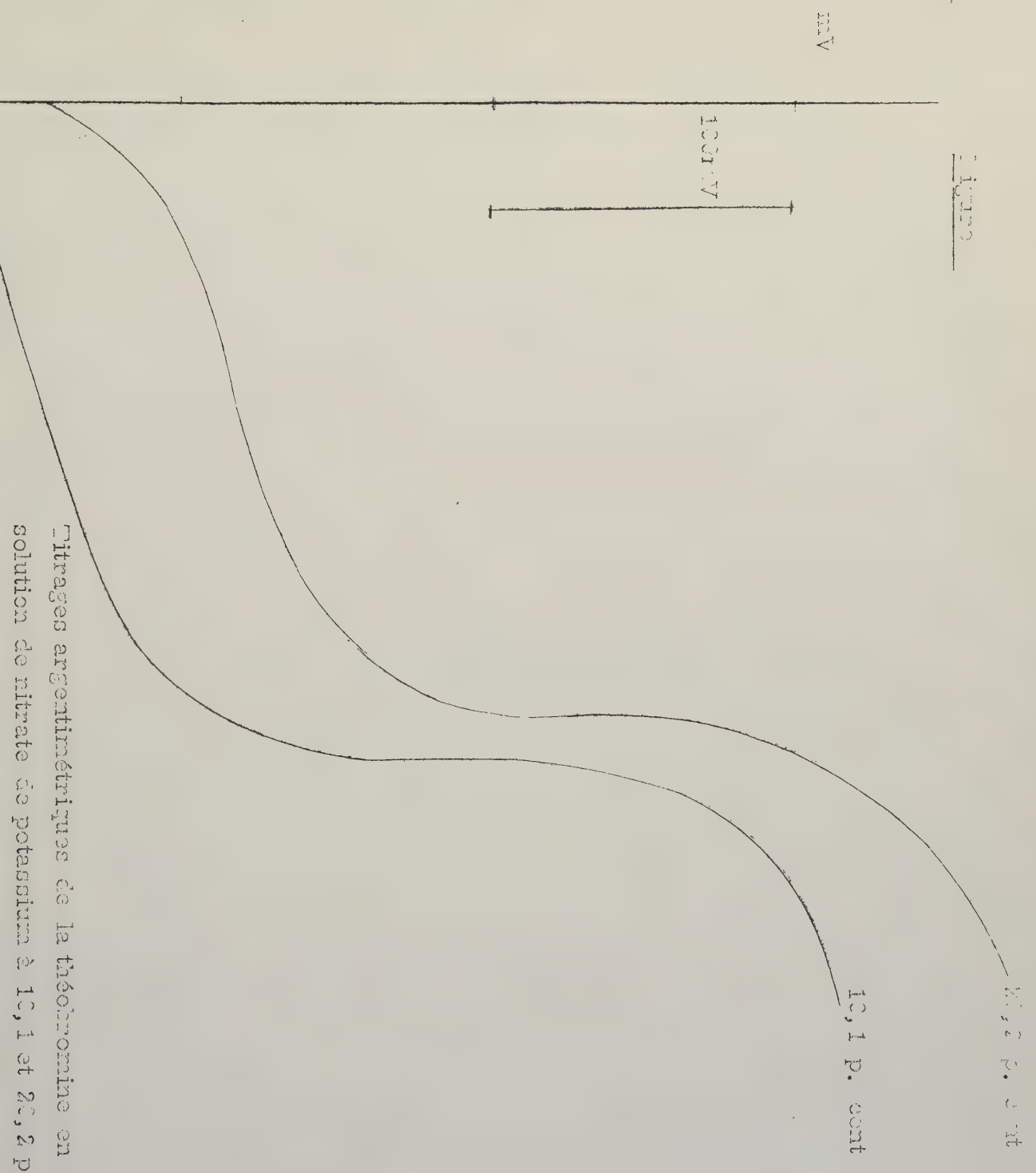


Figure 1



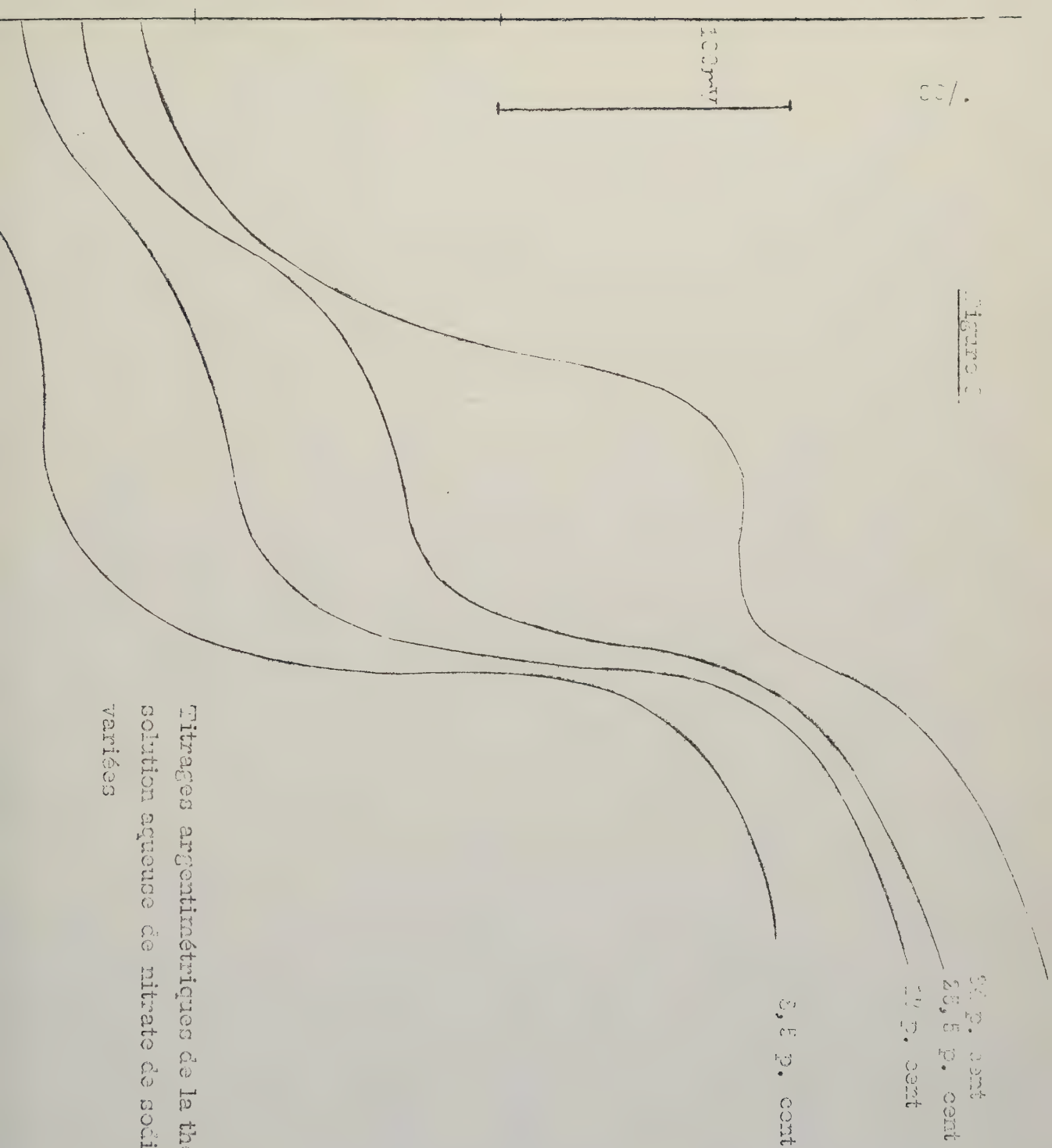
Titrages argentimétriques de la théobromine en solution de nitrate de potassium à 10,1 et 20,2 p. cent

Figure 1.

100

mm

100 mm



Titrages argentimétriques de la théobromine en
solution aqueuse de nitrate de sodium de concentrations
variées

100

100

100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000

100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000

100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000

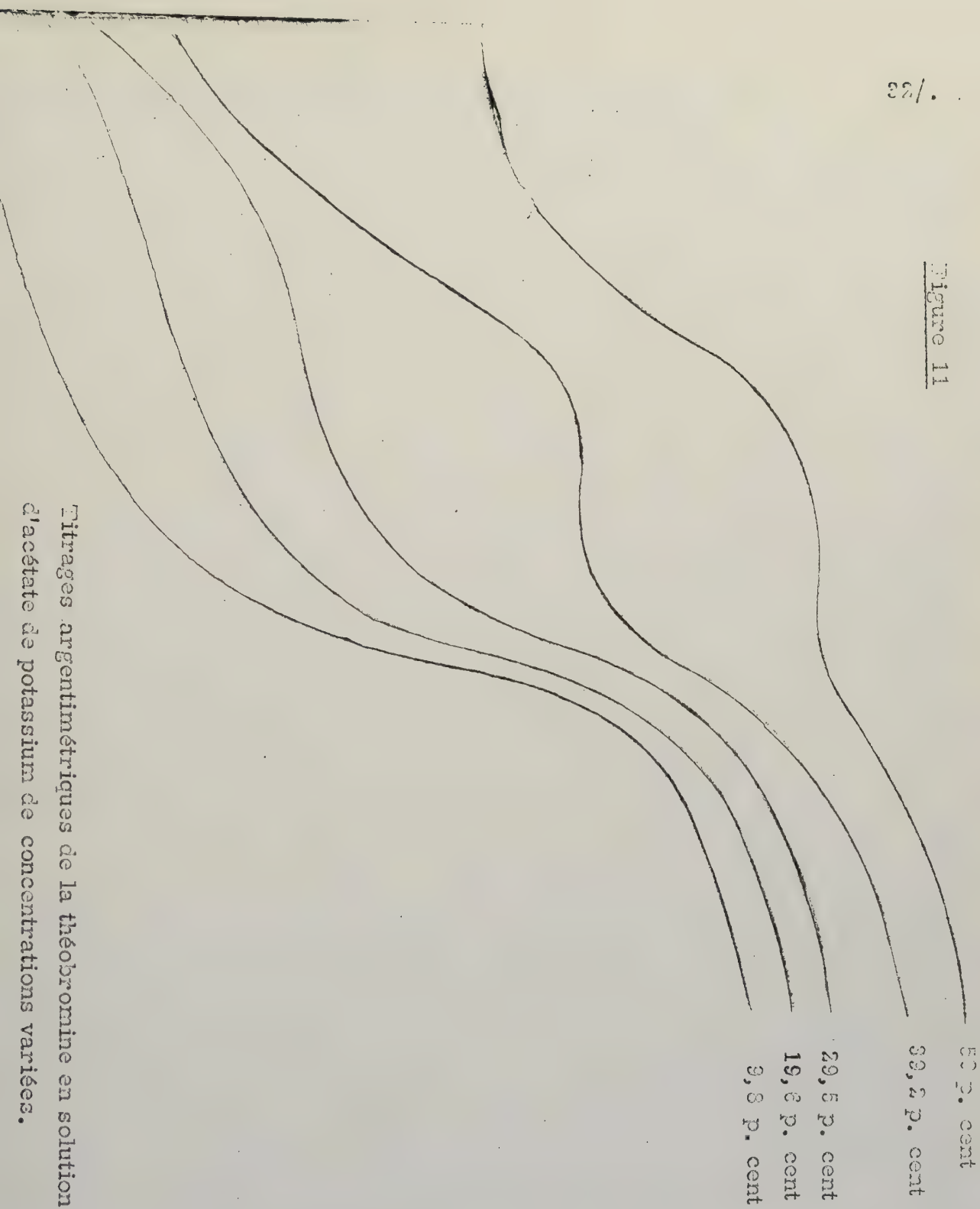
100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000

100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000

100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000

Titrages argentimétriques de la théochromine en

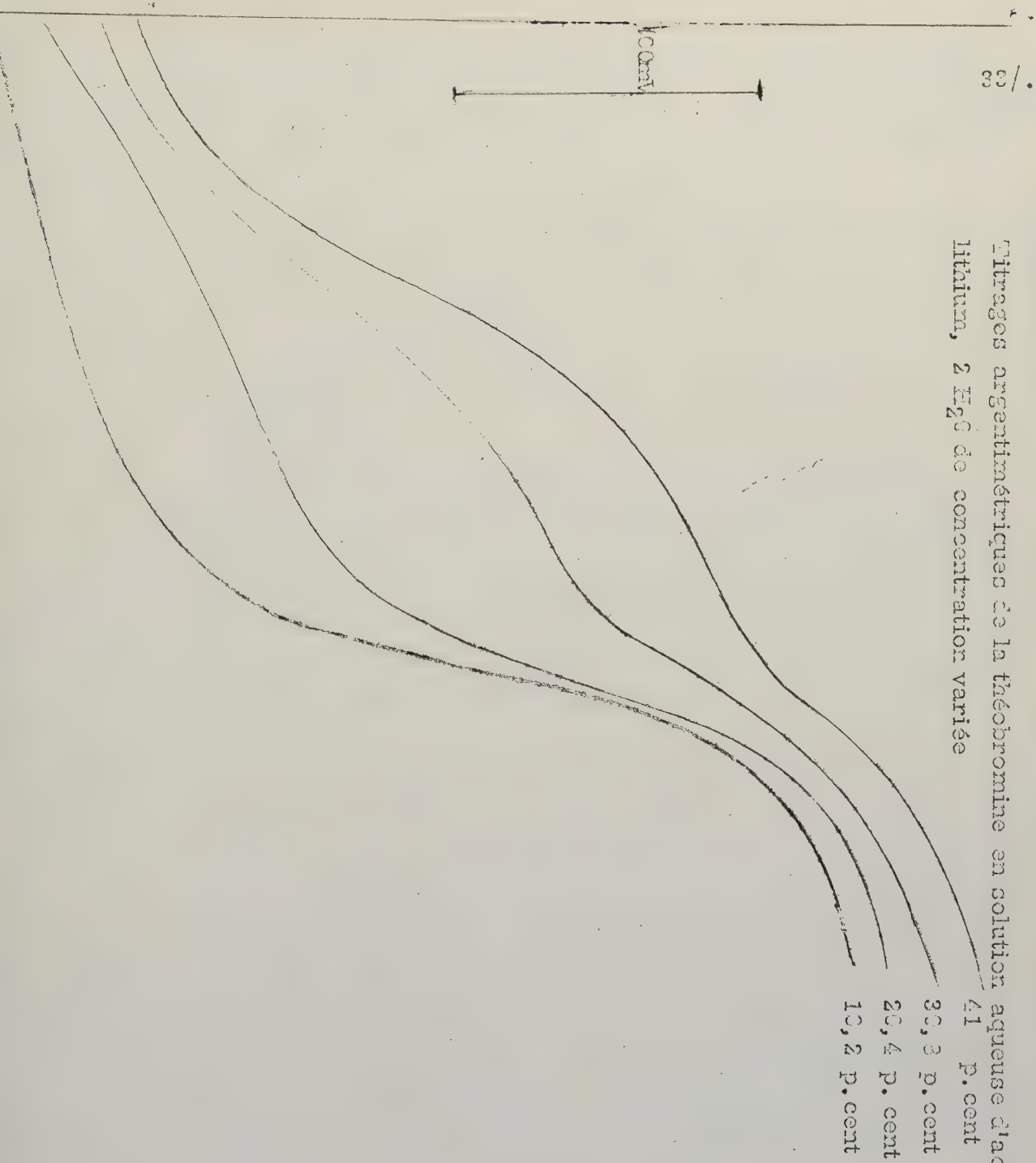
Figure 11



Titrages argentimétriques de la théobromine en solution aqueuse
d'acétate de potassium de concentrations variées.

Figure 12

Titrages argentimétriques de la théobromine en solution aqueuse d'acétate de lithium, 2 H₂O de concentration variée



qui a été proposé par LUCAS (23), (24), (25), s'appuyant sur les travaux de ROBINSON et STOKES (26), lors de l'étude de l'équilibre des couples acide-base dans des solutions salines concentrées.

LUCAS a montré en effet, que dans les solutions concentrées on a
"l'activité de l'eau est plus faible que dans l'eau pure. Lorsque l'activité de l'eau diminue, la solvation des ions décroît également, de sorte qu'ils peuvent plus facilement réagir avec d'autres espèces chimiques. Cela correspond à une augmentation de leur coefficient d'activité".

Sur le plan analytique, FELLEMIN et collaborateurs (communication personnelle à paraître) a observé que l'emploi de solutions salines concentrées se révélait avantageux pour le titrage protométrique d'acides et de bases organiques; dans de telles solutions, la formation de paires d'ions permet de fonder des procédés pouvant se substituer aux méthodes classiques en milieu non aqueux.

Le cas particulier de la formation de dérivés argentiques de la théophylline et de la théobromine peut admettre une interprétation analogue à celle des couples acide-base en solution saline concentrée : l'augmentation de la concentration saline diminue le pouvoir dissociant du solvant et favorise la formation de paires d'ions ou de complexes du type chélate. Celle-ci se traduit selon la force ionique et selon la concentration saline par une ou deux inflexions. Dans ces conditions l'interprétation du comportement différent de ces deux bases puriques est liée à la connaissance de la composition et de la structure des dérivés argentiques obtenus; cette étude fait l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE IV

ETUDE DES DERIVES ARGENTIQUES FORMES

Les deux inflexions de la courbe de titrage de la théobromine en solution dans l'acétate de sodium à 50 pour cent impliquent la formation de deux dérivés argentiques :

- un composé répondant à la composition 2 théobromine - 1 Argent
soit un rapport : $\frac{\text{Théobromine}}{\text{Ag}} = 2$ (première inflexion)
- un composé répondant à la composition 1 théobromine - 1 Argent
soit un rapport : $\frac{\text{Théobromine}}{\text{Ag}} = 1$ (deuxième inflexion)

Ces dérivés ont été isolés, leur composition et leur structure précisées.

I - Analyse chimique des dérivés

L'étude de la composition chimique des dérivés a été effectuée sur les dérivés argentiques obtenus en milieu aqueux et en milieu acétate de sodium à 50 pour cent en recueillant en cours de titrage les précipités formés.

Leur composition a été déterminée par titrage de leur teneur en argent et par dosage de la base purique, effectués parallèlement sur le filtrat et le précipité.

1 - Mode opératoire

Dans un vase à précipiter, introduire 0,5 mM de base purique, ajouter 0,5 mM de soude, et compléter le volume à 50 ml avec, selon le cas, de l'eau distillée ou de la solution d'acétate de sodium à 50 pour cent.

Ajouter la solution de nitrate d'argent 0,1 N contenue dans une burette, en arrêtant l'affusion de réactif titrant à un rapport choisi théobromine.



Recueillir le précipité sur filtre Millipore (réf. HAWP 293 25 25cm²) en s'aidant du vide; (l'utilisation des creusets en verre fritté a été abandonnée par suite de la lenteur de la filtration qui entraîne un noircissement du précipité).

Effectuer ensuite les déterminations suivantes soit directement, soit après lavage du précipité. Dans ce dernier cas, recueillir le filtrat dans une fiole jaugée et compléter au trait de jauge avec de l'eau distillée.

a) étude du filtrat - titrer une partie aliquote du filtrat, acidifié par l'acide nitrique, au moyen d'une solution titrée de thiocyanate en présence d'alun de fer comme indicateur.

Une autre partie aliquote sert à doser la base purique par spectrophotométrie.

b) étude des précipités - dissoudre le précipité recueilli dans l'acide nitrique; transvaser dans une fiole jaugée de 200 ml, laver le filtre avec de l'eau distillée; joindre les eaux de lavage et compléter au trait de jauge avec de l'eau distillée.

- prélever une partie aliquote de la solution; acidifier avec de l'acide nitrique et titrer les ions Ag^+ au moyen de la solution de thiocyanate.

- prélever une autre partie aliquote du filtrat; la diluer convenablement après essai préliminaire de telle sorte que la densité optique lue soit de l'ordre de 0,300 à 0,400. Les

déterminations spectrophotométriques ont été effectuées à l'aide d'un spectrophotomètre enregistreur BECKMAN DB (lampe à hydrogène - cuves de quartz de 1 cm).

2 - Résultats obtenus

A - Dérivés argentiques formés en milieu aqueux

Ainsi qu'il a été déjà indiqué, on n'observe dans ce milieu qu'un seul point d'équivalence correspondant à une réaction molécule à molécule entre le nitrate d'argent et la base purique (tableau 7)

Tableau 7

Dérivés argentiques formés en milieu aqueux

Base purique étudiée	Ag ⁺ (mEq)		Base purique (mM)	
	théorie	trouvé	théorie	trouvé
Théophylline	0,393	0,3905	0,393	0,392
Théobromine	0,500	0,498	0,500	0,497

B - Dérivés argentiques formés en milieu salin concentré
(acétate de sodium à 50 pour cent).

La théophylline et la théobromine se comportent différemment dans ce milieu. Le titrage potentiométrique de la théobromine par les ions argent met en évidence deux inflexions. Nous avons donc isolé les précipités formés en solution d'acétate de sodium à 50 pour cent à chaque point d'équivalence ainsi qu'aux différents stades de la précipitation.

- Théophylline - Dans le cas de la théophylline, le point d'équivalence correspond à une réaction molécule à molécule avec, par conséquent, formation de monothéophyllinate monoargentique, confirmé par le dosage de l'argent et de la base purique dans le précipité ou le filtrat (tableau 8).

Tableau 8

Dérivé argentique de la théophylline formé en solution dans l'acétate de sodium à 50 pour cent.

Ag+(mEq)		Théophylline (mEq)	
théorie	trouvé	théorie	trouvé
0,500	0,501	0,500	0,498

- Théobromine -

. Premier point d'équivalence

a) - Etude des précipités lavés

Dans le cas de la théobromine, les résultats obtenus en recueillant le précipité (tableau 9) au premier point d'équivalence montrent que la teneur en théobromine du précipité rincé est inférieure à la teneur de théobromine mise en jeu.

Tableau 9

Dérivé argentique de la théobromine (lavé à l'eau distillée)
formé en solution dans l'acétate de sodium à 50 pour cent
au premier point d'équivalence.

	Ag ⁺ (mEq)		Théobromine (mM)	
	théorie	trouvé	théorie	trouvé
essai n°1	0,231	0,225	0,456	0,239
essai n°2	0,209	0,208	0,418	0,203

L'étude de la composition des filtrats et des eaux de lavage correspondant (tableau 10) montrant que la teneur en théobromine du précipité diminue en fonction du volume d'eau de rinçage jusqu'à une valeur minimale. Nous avons pensé alors que le lavage à l'eau distillée était responsable de ce fait.

Tableau 10

Dosage de l'ion Argent et de la théobromine dans les eaux de lavage des dérivés argentiques de la théobromine formés en milieu acétate de sodium à 50 pour cent au premier point d'équivalence.

	Ag ⁺ (mEq)		Théobromine (mM)	
	théorie	trouvé	théorie	trouvé
essai n°1	0	0	0	0,210
essai n°2	0	0	0	0,201

Nous avons donc été amenée à vérifier que la théobromine contenue dans le filtrat provient de la décomposition du précipité, instable au cours du lavage.

La teneur en théobromine totale (filtrat, eaux de lavage, et précipité) est égale en effet à la quantité initiale (tableau 11)

Tableau 11

Précipité argentique de la théobromine formé en milieu acétate de sodium 50 pour cent au premier point d'équivalence :
 dosage des ions Ag^+ et de la théobromine dans le filtrat, eaux de lavage et précipité.

		Ag^+ (mEq) théorie : 0,234	Théobromine (mEq) théorie 0,462
essai n° 3	filtrat	0	0,0205
	eaux de lavage	0	0,2005
	précipité	0,234	0,233
	total	0,234	0,459

1) - Etude des précipités non lavés

Nous avons alors étudié la composition du précipité sans procéder à un lavage (tableau 12). Les filtrats ne renferment pas d'ions argent et le précipité contient toute la théobromine présente.

Par conséquent, ce résultat confirme le fait que le précipité obtenu lors de l'observation du premier point d'équivalence a la composition suivante :

- 2 molécules de théobromine - 1 atome d'argent.

Tableau 12

Dérivé argentique de la théobromine formé en milieu acétate de sodium 50 pour cent au premier point d'équivalence : Etude du précipité non lavé .

Essai		Ag+ (mEq)		Théobromine (mEq)	
		théorie	trouvé	théorie	trouvé
Essai n°4	précipité	0,220	0,223	0,417	0,388
	filtrat	0	0	0	0,0184
Essai n°5	précipité	0,216	0,211	0,443	0,420
	filtrat	0	0	0	0,0101

Deuxième point d'équivalence

Les précipités obtenus au deuxième point d'équivalence, avec ou sans lavage, présentent la même composition .

L'examen des résultats des essais 6 et 7 (tableau 13) donnés à titre indicatif, montre que ces précipités ont la même composition :

1 molécule de théobromine - 1 atome d'argent

Tableau 13

Dérivé argentique de la théobromine formé en milieu acétate de sodium 50 pour cent (2° point d'équivalence) : Etude du précipité et du filtrat.

Essai		Ag+ (mEq)		Théobromine (mEq)	
		théorie	trouvé	théorie	trouvé
essai n°3	précipité	0,440	0,428	0,440	0,413
	filtrat	0	0	0	0,0027
essai n°4	précipité	0,500	0,472	0,500	0,477
	filtrat	0	0	0	0,0111

En milieu fortement alcalinisé par la soude

Nous avons vu (Chapitre III - B-b) qu'une forte alcalinité du milieu entraînait l'atténuation ou la disparition de la variation de potentiel au deuxième point d'équivalence. Il nous a semblé intéressant de vérifier que la disparition de cette inflexion à ce stade du titrage n'impliquait pas obligatoirement la non formation de monothéobrominate d'argent.

Ce fait nous a été confirmé par le titrage de la théobromine et des ions argent dans le précipité isolé lavé et non lavé. Nous avons vérifié que le dérivé formé au point d'équivalence est constitué de deux molécules de théobromine et d'un atome d'argent, qu'il est instable en milieu aqueux, qu'il réagit avec les ions argent pour donner du monothéobrominate d'argent.

C - Etude des dérivés argentiques à divers stades du titrage en milieu acétate de sodium 50 pour cent

Pour étudier les dérivés argentiques aux différents stades de la précipitation, nous avons arrêté l'affusion de réactif argentique à 10, 20 100 % de la quantité théorique nécessaire à la précipitation totale de la théobromine mise en jeu (0,5 mM). Les résultats obtenus (tableau 14 et 15 figure 13 courbe 1), montrent que la teneur en théobromine du précipité augmente régulièrement jusqu'à une valeur maximale correspondant au composé : 2 théobromine - 1 Argent puis diminue par suite de la formation du monothéobrominate monoargentique.

Tableau 14

Etude de la composition des dérivés argentiques de la théophylline (TP) formés en milieu acétate de sodium à 50 pour cent, au fur et à mesure de la précipitation : précipité lavé et non lavé.

% précipitation	précipités non lavés			précipités lavés		
	TP (mM)	Ag+ (mEq)	$\frac{TP(mM)}{Ag+(mEq)}$	TP (mM)	Ag+ (mEq)	$\frac{TP(mM)}{Ag+(mEq)}$
10 %	0,040	0,05	0,790	0,0362	0,042	0,784
20 %	0,096	0,099	0,953	0,0945	0,100	0,943
30 %	0,1575	0,149	1,05	0,157	0,151	1,03
40 %	0,133	0,201	0,927	0,133	0,201	0,946
50 %	0,255	0,243	1,02	0,232	0,213	1,04
60 %	0,302	0,300	1,03	0,311	0,293	1,035
70 %	0,335	0,349	1,04	0,301	0,348	1,03
80 %	0,4035	0,393	1,02	0,409	0,400	1,025
90 %	0,453	0,445	1,03	0,452	0,449	1,013
100 %	0,498	0,500	0,999	0,497	0,498	0,995

En plus, (figure 13 courbe 2) la composition des précipités lavés à l'eau distillée correspond au dérivé molécule à molécule : l'étude des dérivés argentiques différents confirme donc le fait déjà annoncé que le précipité de dithéobrominate monoargentique se décompose en milieu aqueux au cours du lavage, par conséquent, au fur et à mesure de la diminution de la concentration en acétate de sodium.

Figure 13

Loges de la thénobromine dans les précipités obtenus avec Ag⁺ dans l'acétate de sodium à 0,1 p. cent au fur et à mesure de la précipitation.

Courbe 1 : précipité non lavé
Courbe 2 : précipité lavé



M

0,5

0,2

0,3

0,2

0,1

Tableau 15

Etude de la composition des dérivés argentiques de la théobromine (TB) formés en milieu acétate de sodium à 50 pour cent, au fur et à mesure de la précipitation : précipité lavé et non lavé.

% précipitation	précipités non lavés			précipités lavés		
	TB (mM)	Ag ⁺ (mEq)	$\frac{TB(mM)}{Ag^+(mEq)}$	TB (mM)	Ag ⁺ (mEq)	$\frac{TB(mM)}{Ag^+(mEq)}$
10 %	0,0741	0,0490	1,51	0,047	0,049	0,980
20 %	0,210	0,101	2,14	0,078	0,100	0,780
30 %	0,3055	0,143	2,00	0,107	0,140	1,11
40 %	0,400	0,185	2,35	0,210	0,199	1,08
50 %	0,430	0,248	1,93	0,270	0,247	1,09
60 %	0,440	0,297	1,48	0,324	0,297	1,09
70 %	0,432	0,349	1,325	0,366	0,345	1,06
80 %	0,432	0,390	1,11	0,415	0,399	1,04
90 %	0,463	0,445	1,04	0,467	0,448	1,04
100 %	0,497	0,490	0,995	0,495	0,495	1

- Etude de la composition des dérivés argentiques formés en milieu salin de concentration plus faible (inférieure à 50 pour cent).

L'étude de la composition des dérivés argentiques isolés aux divers stades de leur précipitation dans l'acétate de sodium à 50 pour cent a confirmé la formation :

- d'un seul dérivé argentique de la théophylline :
1 théophylline - 1 Ag
- de deux dérivés argentiques de la théobromine :
2 Théobromine - 1 Ag
1 théobromine - 1 Ag

Nous avons procédé, en appliquant le même mode opératoire, à l'étude de la composition des dérivés argentiques précipités à partir de leur solution dans l'acétate de sodium à diverses concentrations. Par exemple, lorsque le titrage est effectué dans une solution d'acétate de sodium à 27,2 pour cent ($\mu = 2$), la première inflexion ne correspond pas au rapport de concentration

$$\frac{(\text{mEq}) \text{ Ag}^+ \times 100}{(\text{mM}) \text{ TB présente}} = 50$$

mais à un rapport plus faible de l'ordre de 39 à 40. En revanche, le précipité isolé lors de la première inflexion correspond au dérivé 2 théobromine - 1 Ag (tableau 16).

Tableau 16

Etude de la composition des précipités argentiques de la théobromine (TB) formés en milieu acétate de sodium à 27,2 pour cent à quelques stades de la précipitation : précipité non lavé.

% précipitation	théobromine (mM)	Ag ⁺ (mEq)	théobromine(mM) Ag ⁺ (mEq)
20 %	0,1585	0,101	1,62
30 %	0,269	0,147	1,83
40 %	0,391	0,199	1,97
50 %	0,389	0,245	1,59

En résumé, nous sommes amenée à formuler les premières conclusions suivantes :

- 1 - En milieu salin concentré, la théobromine conduit à deux dérivés argentiques dont la composition a été précisée.
- 2 - Le dithéobrominate monoargentique (2 théobromine - 1 Ag) a pu être isolé; il est instable en milieu aqueux avec libération de théobromine et de théobrominate monoargentique.
- 3 - Le dithéobrominate monoargentique réagit avec les ions Ag^+ pour former du monothéobrominate d'argent.
- 4 - Sur le plan pratique, la première inflexion ne correspond au dérivé 2 théobromine - 1 Ag qu'à la condition d'effectuer le titrage dans une solution d'acétate de sodium suffisamment alcalinisée et dont la concentration est de l'ordre de 50 pour cent.

II - Calculs des produits de solubilité

Une remarque préliminaire s'impose. On sait en effet que les notions des coefficients et des produits de solubilité sont établis pour un composé isolé en suspension et en solution saturée dans un solvant pur tel que l'eau. En présence d'électrolytes hétéroioniques et à plus forte raison en solution très concentrée, on ne peut exprimer que des constantes apparentes. Telles-ci ne doivent pas être interprétées sur le plan théorique. Les valeurs trouvées permettent seulement, dans des conditions opératoires identiques, de prévoir des réactions et d'effectuer des comparaisons.

1 - Potentiel normal de l'électrode

Dans un premier temps, nous avons déterminé le potentiel normal

de l'électrode, correspondant à une activité égale à 1 dans une solution concentrée d'acétate de sodium à 50 pour cent,

$$E = E_0 + 0,058 \log (Ag^+)$$

A cet effet, nous avons mesuré le potentiel de solutions 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} N de $AgNO_3$ dans ce solvant. Dans les conditions expérimentales utilisées, le potentiel apparent moyen E_0 a été trouvé voisin de 0,740 V (le potentiel normal théorique dans l'eau est égal à 0,8V). A partir de cette valeur, nous avons calculé le p Ag en appliquant la formule de NOLTHOFF :

$$p \text{ Ag} = \frac{E_0 - E}{0,058} \quad \text{avec } p \text{ Ag} = - \log (Ag^+)$$

2 - Concentration en ions Ag^+ aux points d'équivalence.

Les potentiels lus aux points d'équivalence de la théophylline et de la théobromine, nous ont permis de calculer la concentration en ions Ag^+ . Les valeurs trouvées sont les suivantes :

Théobromine : premier point d'équivalence $(Ag^+) = 1,4. 10^{-9}$

deuxième point d'équivalence $(Ag^+) = 1,7. 10^{-17}$

Théophylline : $(Ag^+) = 5,62 \times 10^{-9}$

A partir de ces valeurs, nous avons calculé le produit de solubilité apparent des dérivés argentiques formés.

Dans le cas de la théophylline, il se forme le monothéophyllinate monoargentique et

$$(\text{théophylline}) = (Ag^+) = 5,62. 10^{-9}$$

le produit de solubilité apparent est :

$$S_{TP \text{ Ag}} = 3,15. 10^{-17}$$

Dans le cas de la théobromine, au deuxième point d'équivalence, on a

$$(\text{théobromine}) = (\text{Ag}^+) = 1,7 \cdot 10^{-7} \text{ et } S_{\text{TB Ag}} = 2,99 \cdot 10^{-14}$$

En supposant qu'il se forme un composé contenant 2 molécules de théobromine et 1 atome d'argent au premier point d'équivalence, on aurait :

$$(\text{théobromine}) = {}_2(\text{Ag}^+) = (1,4 \cdot 10^{-9}) \times 2$$

$$\text{avec } S_{\text{TB}_2\text{Ag}} = (\text{Ag}^+) \times (\text{théobromine})^2 = 1,09 \times 10^{-28}$$

Nous avons constaté (chapitre V-I) que le tracé d'une courbe de titrage d'un mélange de théophylline et de théobromine, indique que le théophyllinate d'argent précipite en même temps que le dithéobrominate d'argent, nous supposons que la liaison entre l'atome d'argent et les deux molécules de théobromine fait intervenir en plus de la liaison saline une liaison hydrogène. Nous reviendrons sur cette hypothèse lors de l'interprétation.

Nous avons alors $(\text{Ag}^+) = (\text{TB}_2) = 1,41 \cdot 10^{-9}$

et le produit de solubilité devient :

$$(\text{Ag}^+) (\text{TB}_2) = 1,99 \cdot 10^{-18}$$

On notera d'ailleurs que la formation de complexe du type

$(\text{Ag} (\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2)^+$, $(\text{Ag} (\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2)_2)^+$ a été décrite.

Nous insistons sur le fait que ces résultats ne doivent pas être interprétés en valeur absolue; en effet, il n'est pas tenu compte de la force ionique de la solution ni des coefficients d'activité et de plus, les conditions opératoires choisies ne satisfont pas à celles exigées pour la mesure de constantes physiques. Ces résultats obtenus à partir d'essais effectués dans les mêmes conditions peuvent seulement être comparés entre eux.

III - Détermination des structures chimiques

Nous avons procédé à l'étude comparative des spectres d'absorption dans l'ultra-violet et dans l'infra-rouge des deux bases puriques étudiées et de leurs dérivés argentiques.

1 - Spectres d'absorption dans l'ultra-violet

Les spectres ultra-violet ont été construits à l'aide d'un spectrophotomètre enregistreur BECKMAN DB et les solutions examinées dans des cuves de quartz sous une épaisseur de 1 cm, par rapport à un témoin à blanc.

Dans un premier temps, nous avons déterminé la longueur d'onde des maximums d'absorption des deux bases puriques en solution aqueuse et saline concentrée à différents pH, ainsi que leur extinction spécifique. Puis, nous les avons comparées à celles obtenues pour leurs dérivés argentiques dans ces mêmes milieux.

A - Mode opératoire

La base purique a été dissoute dans de l'eau distillée ou dans une solution d'acétate de sodium à 50 pour cent (celle-ci étant transparente aux rayons ultra-violet à partir de 240 nm), le pH ajusté à la valeur désirée et vérifié à l'aide d'un pHmètre (HEITO), la concentration finale de chaque échantillon amenée à 0,04 μ M/ml.

Pour former les dérivés argentiques, la quantité théorique d'ions Ag^+ nécessaire à leur formation a été ajoutée à la base purique en solution, le pH réajusté à sa valeur initiale (pour compenser la baisse du pH due à l'acidité libérée) et le volume complété de façon à obtenir la concentration finale de 0,04 μ M/ml.

B - Résultats obtenus

Longueurs d'onde des maximums d'absorption

L'examen des tableaux 17 et 18 montre que l'élévation de la valeur du pH des solutions, en milieu aqueux ou acétate de sodium à 50 pour cent entraîne un léger décalage des maximums vers les plus grandes longueurs d'onde. Ceci confirme les chiffres trouvés dans la littérature (27) : 270 nm dans HCl 0,1 N par COMER et HILTY (28) et 277 nm dans NaOH 0,1 N par SCHACH et WAXLER (29).

Tableau 17

Longueur d'onde du maximum et Do de la théophylline, du théophyllinate d'argent dans différents milieux.

milieu		théophylline 0,04 μ M/ml		théophyllinate d'argent 0,04 μ M/ml	
		max (nm)	Do	max (nm)	Do
HCl	0,1 N	270	0,410		
H ₂ O	pH 7	272	0,420	274	0,320
	pH 9	272-273	0,420	274-276	0,320
	pH 10	274	0,480	274-276	0,310
	pH 11	274	0,480	276	0,268
Ac. C ₂ H ₃ O ₂	pH 2,5	272	0,430	272-273	0,250
	pH 9	272	0,430	274-276	0,240
	pH 10	274	0,450	274-276	0,220
	pH 11	272-274	0,480	274-276	0,210

De même, les longueurs d'onde des maximums d'absorption des dérivés argentiques sont légèrement décalées par rapport à celles des bases puriques étudiées.

Ces différences sont moins sensibles avec la théobromine qu'avec la théophylline.

Absorption - Quelque soit le milieu, l'absorption des deux bases puriques examinées à la longueur d'onde du maximum croît en fonction de la valeur du pH : cette variation est plus nette avec la théophylline.

En solution aqueuse, l'absorption des dérivés argentiques de la théophylline et de la théobromine est inférieure à celle des bases et cette diminution est sensiblement identique pour les deux dérivés. Ces résultats confirment ceux d'ANTHONY et REINCSA (39) qui ont observé à pH 7 pour le dérivé argentique de la théophylline un léger décalage des maximums et surtout, une absorption inférieure à la longueur d'onde du maximum : ils attribuent ce changement à une interaction de l'atome d'argent avec l'hydrogène en N 7 du noyau purique rompant ainsi le système orbital π du noyau.

En solution dans l'acétate de sodium, l'absorption du dérivé argentique de la théophylline est nettement diminuée; en revanche, celle du dérivé de la théobromine demeure sensiblement égale à celle de la base.

Ces résultats confirment le comportement différent des deux bases puriques en solution dans l'acétate de sodium. Dans le cas de la théobromine, la variation de l'absorption en fonction de la concentration saline tendrait à impliquer une liaison plus labile de la molécule avec les ions argent; ceci est confirmé par l'égalité de l'absorption de la théobromine base et de ses dérivés argentiques dans l'acétate de sodium.

Tableau 19

Longueur d'onde et Do du maximum obtenues pour la théobromine et le théobrominate d'argent (concentration 0,04 μ M/ml) dans différents milieux.

milieu		théobromine max. (nm) Do		dithéobrominate d'argent max. (nm) Do		monothéobrominate d'argent max. (nm) Do	
HCl	0,1 N	272	0,410				
H ₂ O	pH 7	272	0,410			272	0,410
	pH 9	272	0,410			274	0,368
	pH 10	272-274	0,415			274-276	0,310
	pH 11	274-276	0,425			274-276	0,292
Acé- ta- te de sodium 50%	pH 8,0	272-273	0,400	272	0,400	272-273	0,400
	pH 9	272-273	0,400	272-273	0,400	272-273	0,400
	pH 10	272-273	0,395	272-273	0,400	274	0,410
	pH 11	272-274	0,415	272-274	0,402	272-274	0,402

2 - Spectres d'absorption dans l'infra-rouge (+)

L'étude des spectres ultra-violet nous a permis de mettre en évidence la différence de comportement des deux bases puriques en solution dans l'acétate de sodium à 50 pour cent; la spectroscopie infra-rouge nous procure davantage de renseignements.

Tous les spectres ont été effectués à l'aide d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER, modèle 137 IR.

(+) Les spectres ont été obtenus par Madame Lecuyer dans le laboratoire de Monsieur le Professeur Hazebroucq. Nous les en remercions sincèrement.

Les spectres ont été effectués en pastilles de bromure de potassium. Nous avons essayé de comparer ces spectres à ceux obtenus par réflexions internes multiples en vue de déceler une éventuelle interférence du bromure. Il nous a été difficile d'obtenir un bon contact entre la plaque et les dérivés argentiques, mais nous avons pu vérifier que les principales bandes sont conservées avec le même nombre d'ondes; ceci confirme les observations d'ANTHONY et REINCCA(30) sur la similitude des spectres des dérivés argentiques des bases puriques, obtenus en pastilles de bromure de potassium et en suspension dans une huile minérale.

BLCUTS et FIELDS (31) ont étudié les spectres infra-rouge d'un certain nombre de bases puriques et en particulier ceux de la théobromine et de la théophylline. Ils signalent pour la théophylline la présence d'une large bande à $2\ 600\text{ cm}^{-1}$ qui se situe à une fréquence plus faible que celle attribuée habituellement à la vibration de valence C-H. Ils obtiennent à $1\ 310\text{ cm}^{-1}$ et à $1\ 555\text{ cm}^{-1}$ des bandes qu'ils attribuent aux liaisons C = C et C = N du noyau purique mais surtout, pour la théophylline une bande à $1\ 705\text{ cm}^{-1}$ due au groupement $\text{>C} = \text{O}$ qu'ils ne retrouvent pas avec la théobromine.

Nous avons effectivement noté les mêmes observations. D'après ces auteurs, l'absence de bande à $1\ 705\text{ cm}^{-1}$ dans le spectre de la théobromine est attribuable au fait qu'un des oxygènes est lié à un hydrogène énolique, qui est à son tour, associé à un hydrogène carbonyle d'une autre molécule de théobromine.

ANTHONY et REINCCA (30) ont étudié les spectres infra-rouge de la théophylline et de son dérivé argentique et effectué leur comparaison. Ils remarquent que la réaction des ions Ag^+ avec la théophylline conduit au déplacement de 30 cm^{-1} des pics à $1\ 720\text{ cm}^{-1}$ vers $1\ 690$ et $1\ 650\text{ cm}^{-1}$, à la disparition de la large bande $2\ 500 - 3\ 200\text{ cm}^{-1}$ qui correspond à la liaison N-H.

Leurs conclusions sont les suivantes : la forme tautomère de la théophylline n'existe pas du fait de la présence d'un groupement $-CH_3$ sur l'atome d'azote en 1; l'atome d'hydrogène remplaçable par un atome d'argent ne peut être relié au carbone 3. En revanche, l'atome d'oxygène en C 6 est uni à l'hydrogène en N 7 par une liaison hydrogène qui se rompt par action des ions argent.

Le spectre du dithéobrominate d'argent, isolé au premier point d'équivalence (précipité non rincé), ne peut être interprété en raison de la surcharge du précipité par l'acétate de sodium.

Ce même précipité rincé à l'eau distillée donne un spectre strictement superposable à celui du précipité isolé au deuxième point d'équivalence et constitué par du monothéobrominate d'argent (figures 14 et 15); nous retrouvons les mêmes bandes caractéristiques. Ceci renforce les résultats trouvés par l'analyse chimique et l'identité des absorptions dans l'ultra-violet de ces dérivés.

Les spectres de la théobromine, du théobrominate de sodium et du monothéobrominate d'argent (figures 15, 16 et 17) présentent entre eux des différences; en particulier, le pic à $1\ 710\text{ cm}^{-1}$ se trouve déplacé à $1\ 640\text{ cm}^{-1}$ pour le théobrominate de sodium et à $1\ 660\text{ cm}^{-1}$ pour le théobrominate d'argent, et d'autre part, les zones d'identification étant très dissemblables, on ne peut attribuer à ces trois composés des structures comparables.

IV- Interprétation de l'ensemble des résultats

La formation de deux dérivés argentiques dans le cas de la théobromine en solution dans l'acétate de sodium à 50 pour cent nous a incitée à formuler l'hypothèse de la formation de paires d'ions ou de chélates en fonction de la force ionique du milieu; cette hypothèse est en accord notamment avec les travaux de LUCAS (24) sur l'ionisation des molé-

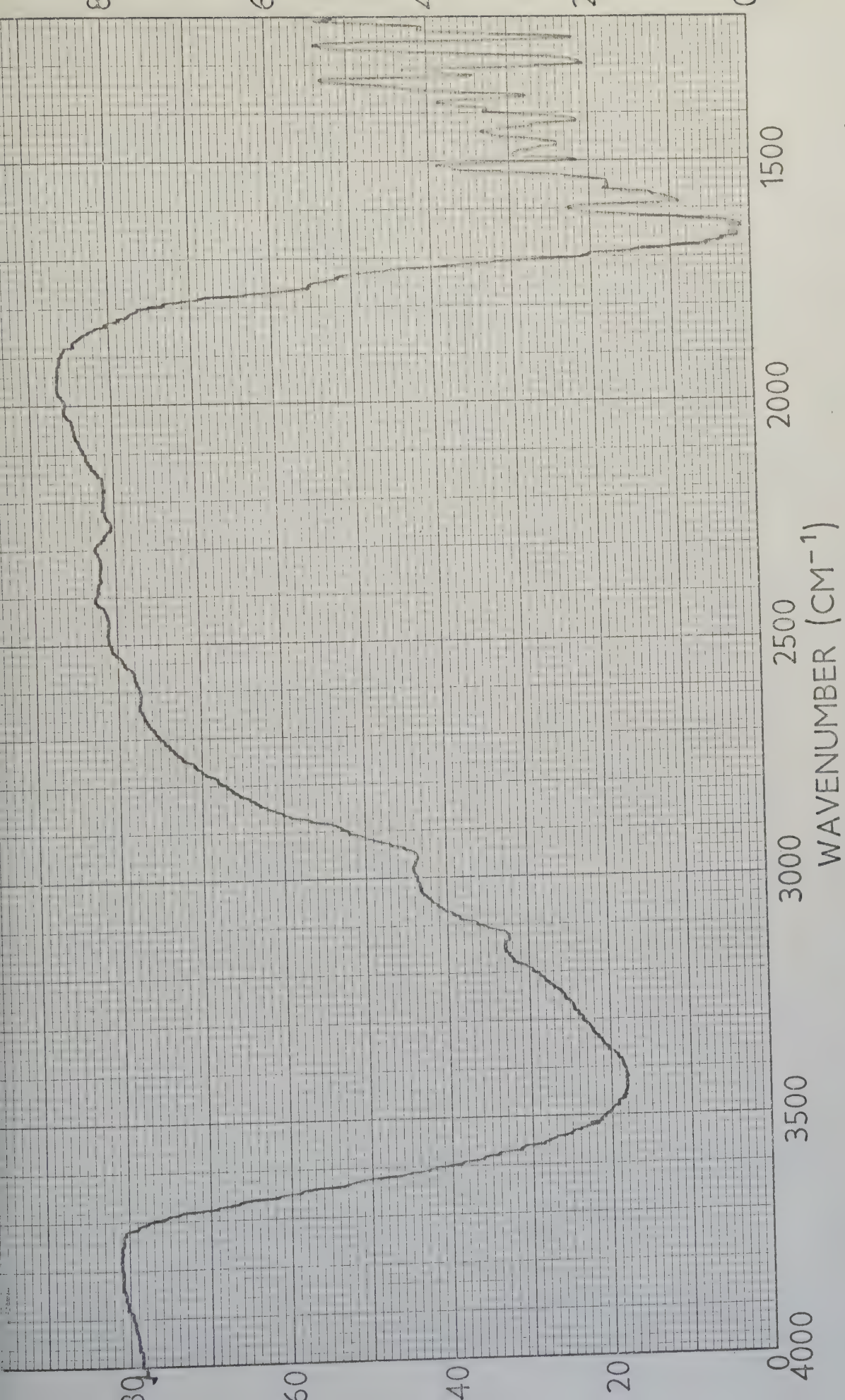


Figure 14 - Spectre IR du théobrominate d'argent dans KBr

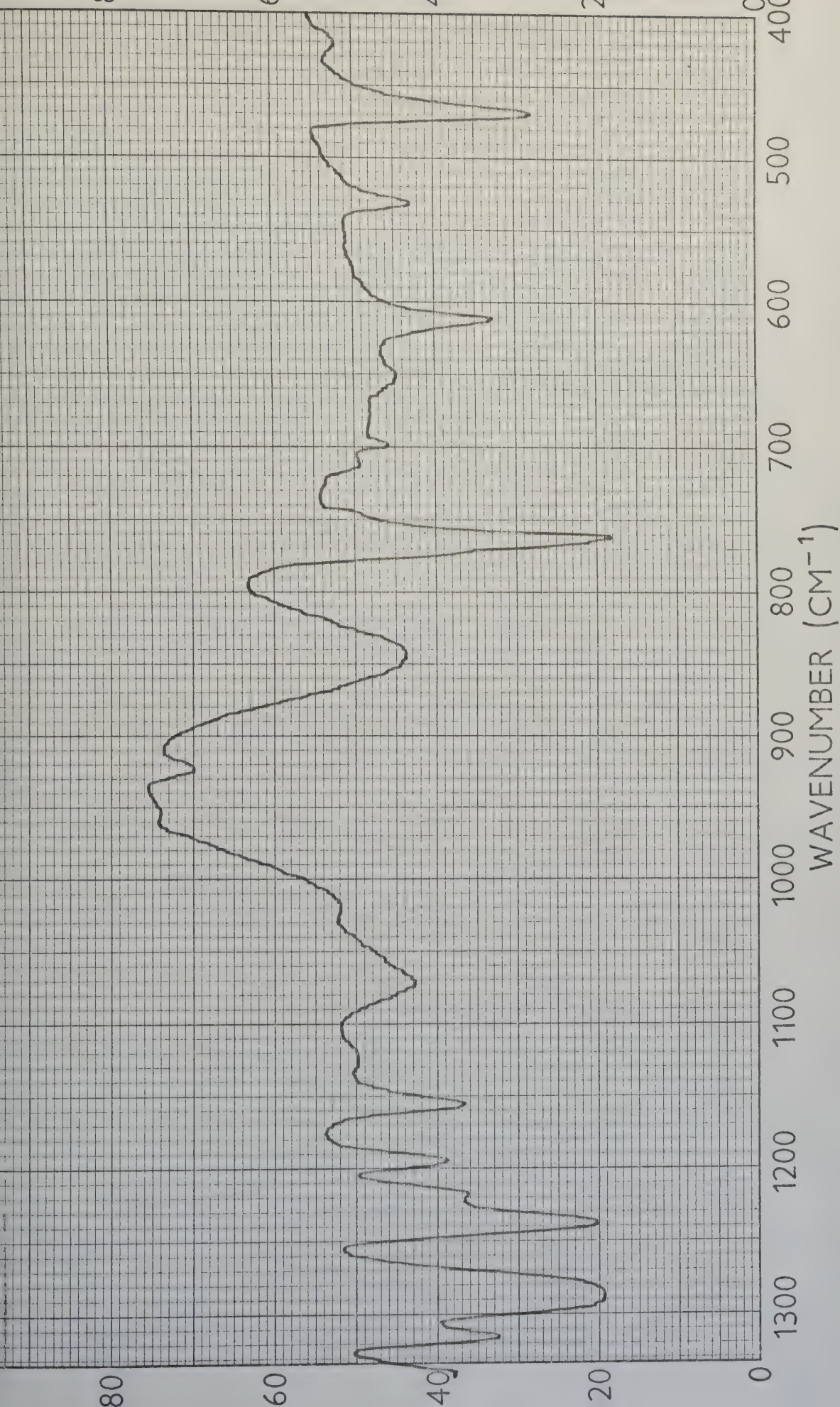


Figure 14

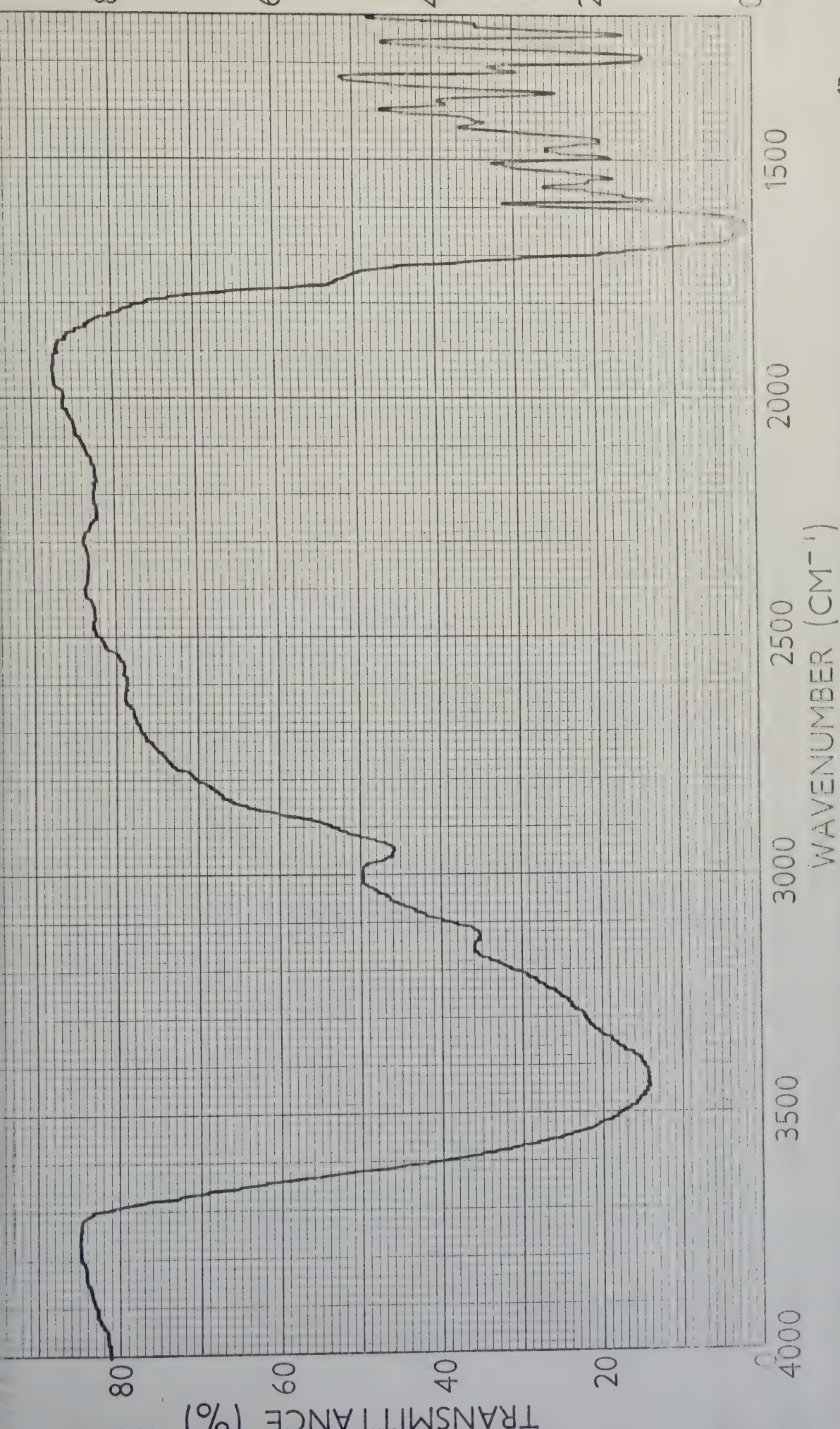


Figure 15 - Spectre I.R. du dithéobromate d'argent (précipité rincé) dans KBr

80

60

40

20

TRANSMITTANCE (%)

0

1300

1200

1100

1000

900

800

700

600

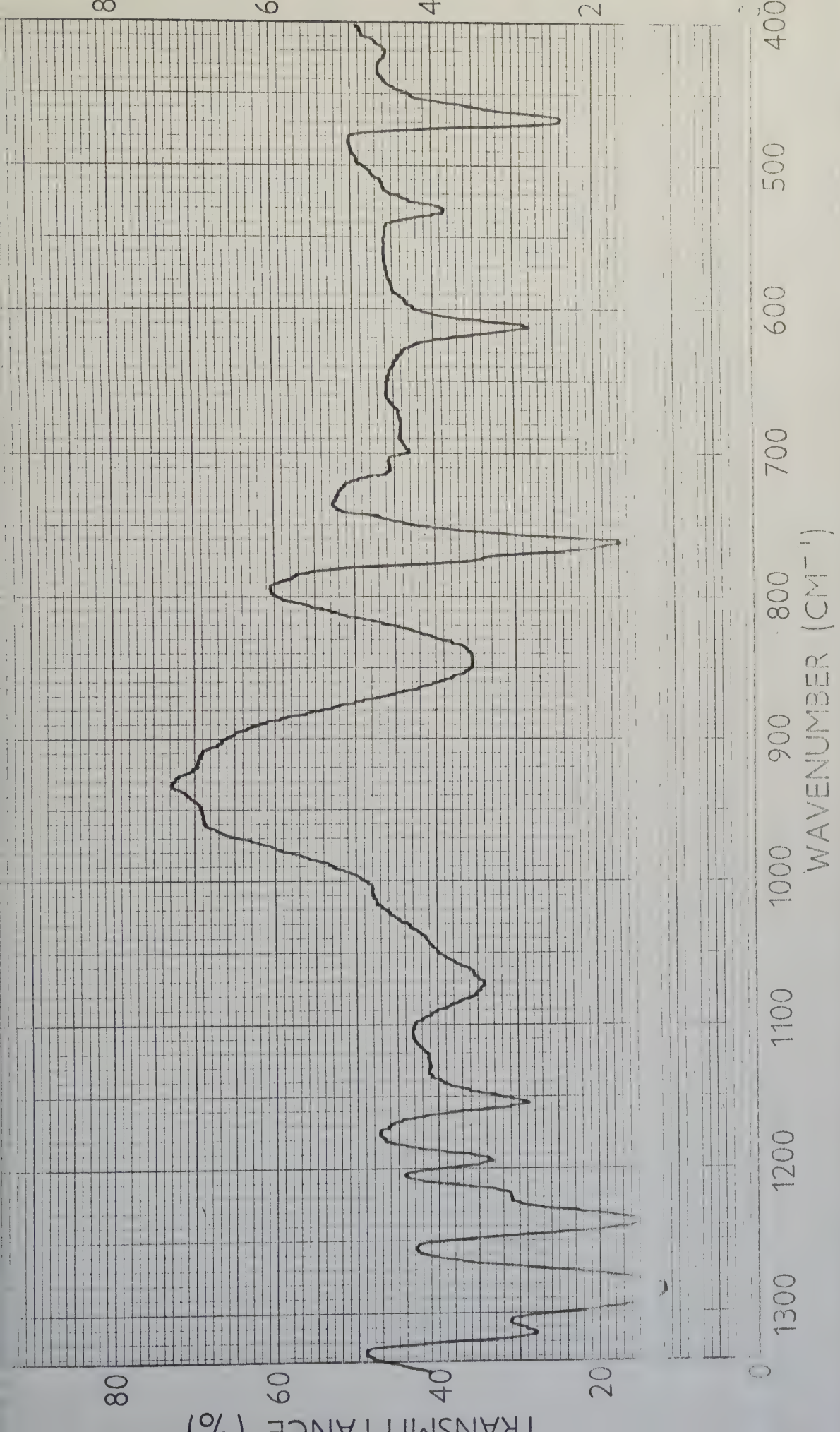
500

400

WAVENUMBER (CM⁻¹)

57 bis

Figure 13



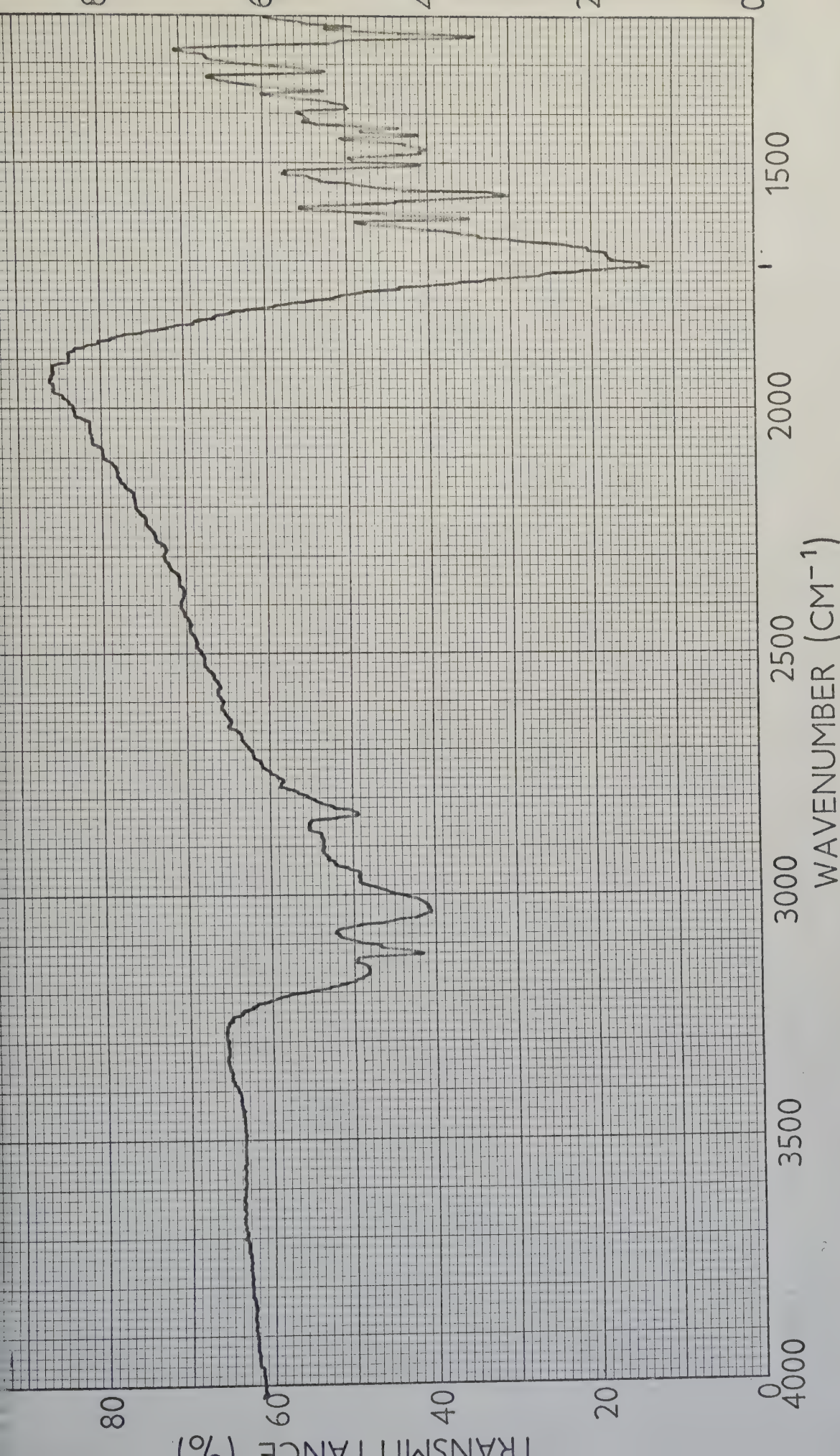


Figure 16 - Spectre I.R. de la théobromine dans KBr

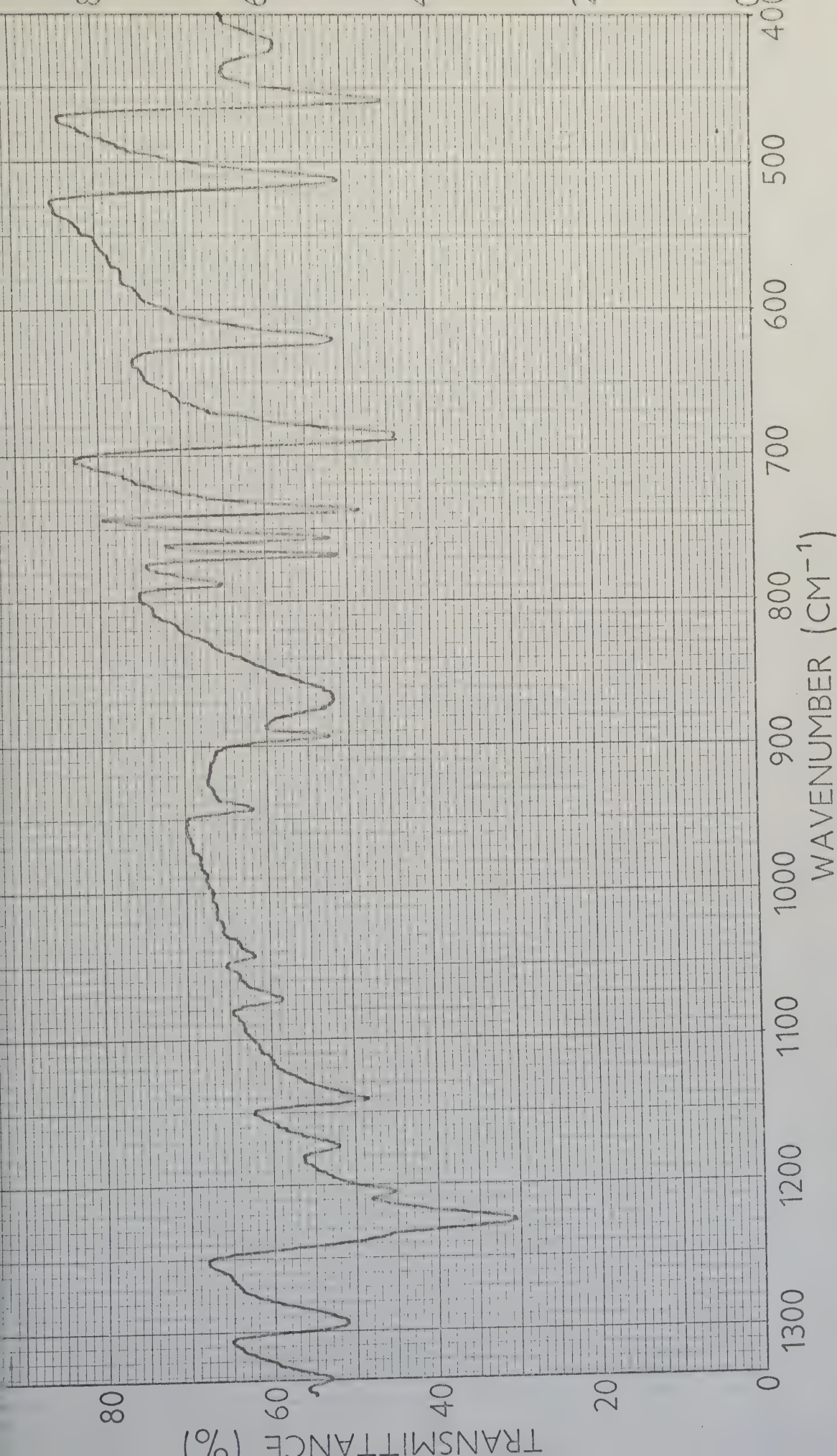
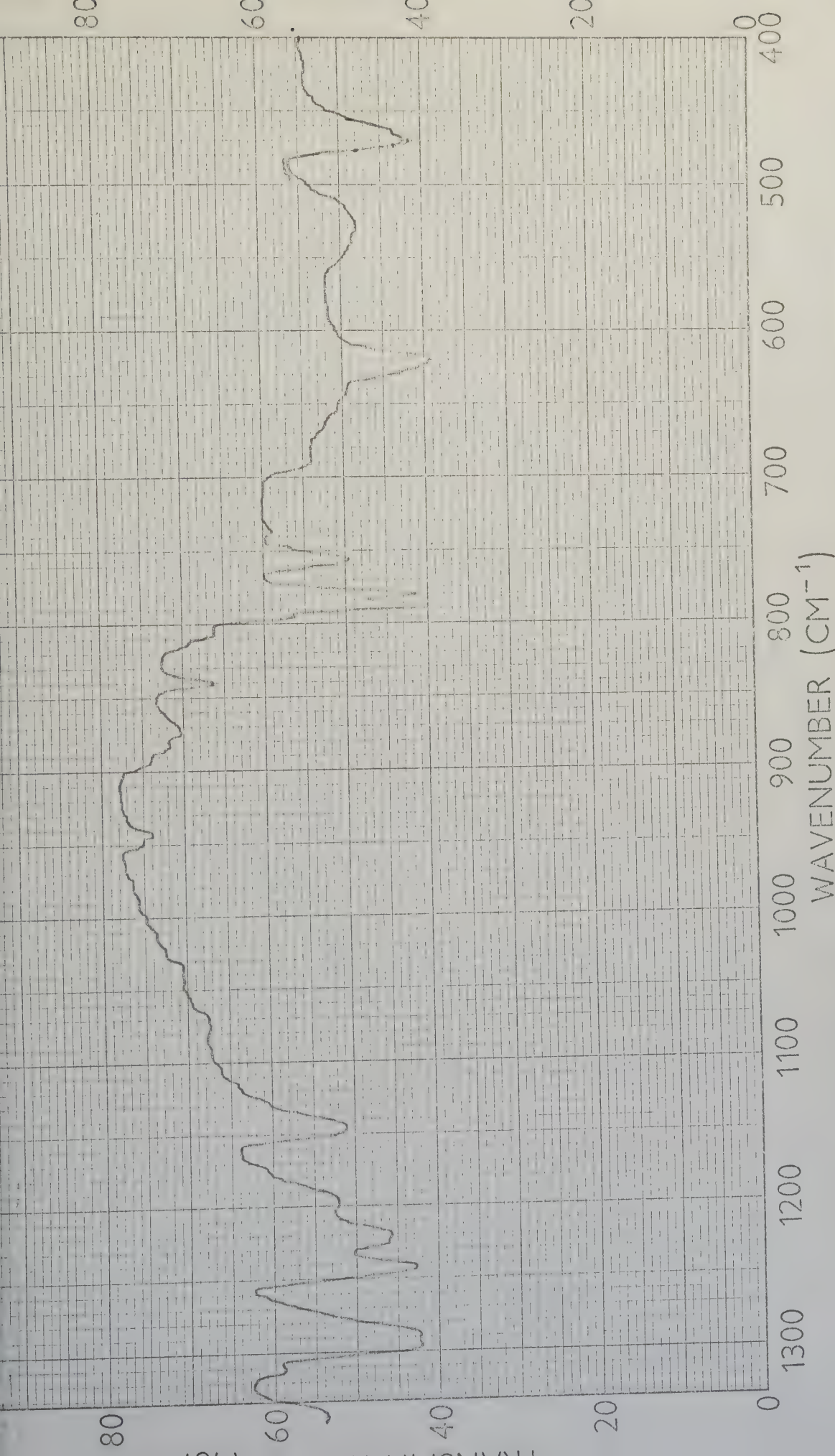
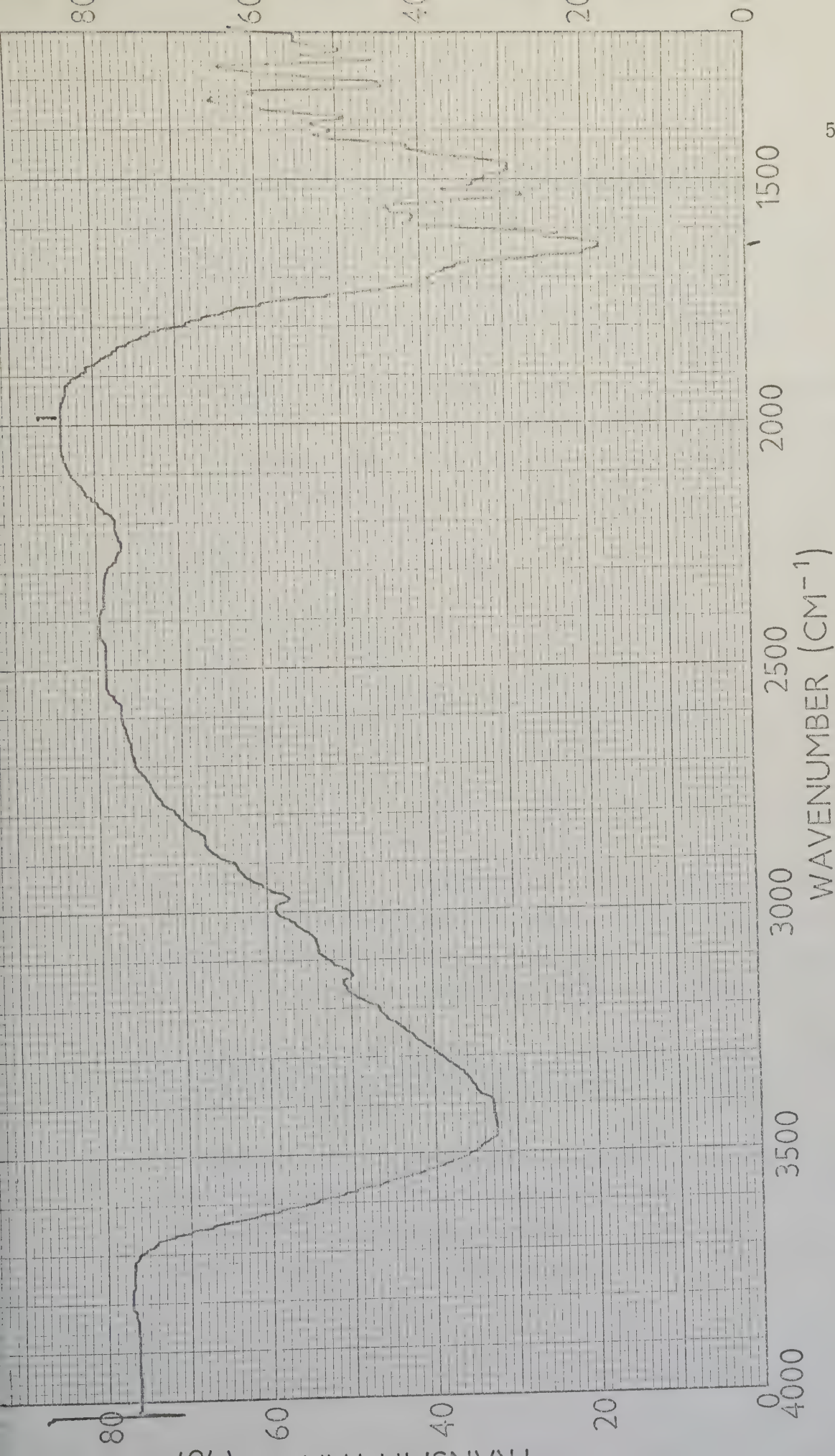


Figure 16



59/.

Figure 17 - Spectre I.R. du théobrominate de sodium dans KBr

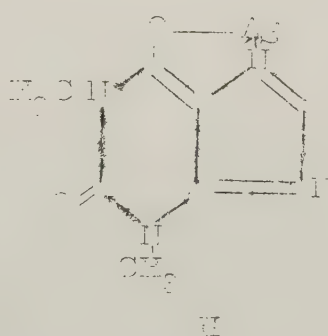
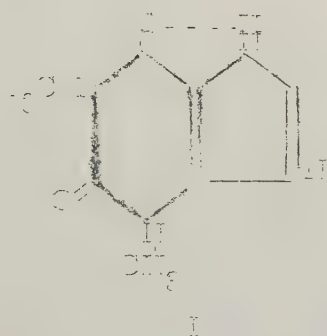


59 bis

Figure 17

elles dissoutes dans des solutions salines concentrées. Elle est, dans le cas présent, étayée par les résultats de l'analyse chimique des dérivés argentiques isolés, et l'interprétation des spectres d'absorption dans l'ultra-violet et l'infra-rouge. Elle est, de plus, compatible avec les structures de la théobromine et de la théophylline.

Il nous paraît en effet légitime d'admettre que la théophylline (I) forme avec les ions Ag^+ un chélate intramoléculaire (II) dans lequel l'atome d'argent appartient à un cycle à cinq sommets et qui est insoluble et relativement stable.



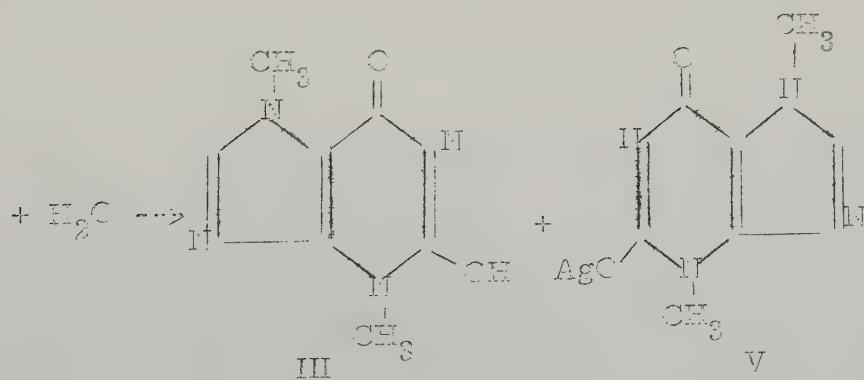
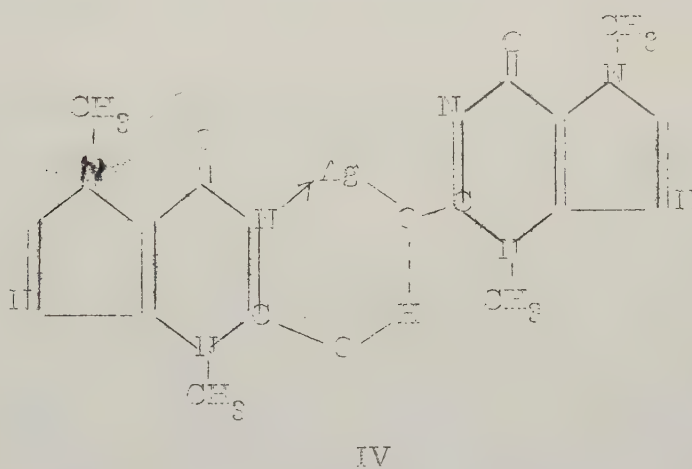
La théophylline ne présente pas de forme tautomère; seul le composé (II) se forme en milieu alcalin quelque soit la concentration saline; celle-ci concourt seulement à augmenter l'insolubilité du dérivé argentique; elle rend aussi possible le dosage argentique direct.

La théobromine (III) présente une forme tautomère; la formation d'un chélate intramoléculaire ne peut être envisagée.

En revanche, dans le cas du dithéobrominate monoargentique, on peut émettre l'hypothèse de la formation d'un complexe du type IV, d'autant plus stable que l'alcalinité du milieu est plus grande et la concentration saline plus élevée. Lorsque celle-ci diminue, notamment par lavage



du précipité (IV) isolé, on observe la formation du dérivé (V) et la libération d'une molécule de thiochromine (III) ainsi que l'a montré l'analyse des dérivés isolés.



CHAPITRE V

DOMAINE D'APPLICATION DE LA METHODE

Nous avons essayé de doser potentiométriquement en milieu acétate de sodium 50 pour cent, par les ions argent :

- la théophylline et la théobromine dans des mélanges des deux bases puriques
- des dérivés de la théobromine et de la théophylline
- d'autres substances organiques dérivées du noyau purique.

I - Mélanges contenant théophylline et théobromine

Lors d'un titrage par les ions Ag^+ d'un mélange de bases puriques, nous observons

- en premier lieu la précipitation simultanée du dérivé de la théophylline et du dithéobrominate d'argent
- puis la formation éventuelle du monothéobrominate d'argent (chapitre IV - II)

Ceci se traduit potentiométriquement par l'apparition de deux variations de potentiel (la deuxième variation de potentiel est très faible et difficilement utilisable).

La méthode proposée (tableau 19) permet de titrer la somme des deux bases puriques, avec comme valeurs de l'équivalent

- le poids moléculaire de la théophylline
- le poids moléculaire x 2 pour la théobromine.

Tableau 12

Titration de la théophylline (TP) et de la théobromine (TB) en mélange, dans l'acétate de sodium 50 pour cent par les ions Ag^+

TP (mM)	TB (mM)	Nombre de mEq		pourcentage
		théorie	trouvé	
0,1965	0,523	0,458	0,439	96
0,500	0,508	0,754	0,744	98,5
0,499	0,500	0,749	0,734	98
0,306	0,490	0,551	0,535	97,2
0,240	0,480	0,480	0,481	102,2
0,460	0,240	0,600	0,609	101
0,720	0,240	0,840	0,832	99,1
0,240	0,720	0,600	0,609	101,3

Pour résoudre complètement le problème, il suffit d'adjoindre à la méthode proposée une autre méthode permettant

- soit d'évaluer la totalité des bases puriques où les deux bases puriques se comporteraient de manière identique,
- soit de doser une seule des deux bases puriques.

Nous avons envisagé successivement ces deux possibilités en nous limitant aux méthodes potentiométriques argentimétriques :

- dans le premier cas, la totalité des bases puriques est dosée en milieu aqueux alcalinisé par la soude, au moyen des ions Ag^+ . Etant donné les résultats obtenus dans ce cas (Chapitre III) pour les deux

bases puriques testées isolément, il semblait que cette solution soit acceptable. En fait, les essais effectués dans ces conditions avec des mélanges des deux bases puriques nous ont toujours donné des résultats environ 10 pour cent inférieurs à la théorie (tableau 20). La précipitation est accompagnée de la formation d'un gel très épais qui ne disparaît ni en diminuant la concentration du milieu, ni en soumettant l'essai à une agitation plus forte.

Tableau 20.

Titration de la théophylline (TP) et de la théobromine (TB) dans un mélange, en milieu alcalinisé par l'hydroxyde de sodium, par les ions Ag^+ .

TP (mM)	TB (mM)	NaOH (mEq)	Ag + (mEq)		pourcentage
			théorie	trouvé	
0,402	0,399	0,801	0,801	0,702	87,6
0,406	0,402	0,810	0,823	0,713	86
0,314	0,310	0,624	0,624	0,733	85,5
0,332	0,497	1,16	0,829	0,760	91
0,327	0,503	1,336	0,843	0,748	88,5

- la deuxième solution réside dans le dosage d'une seule base purique.

Nous avons vu que (Chapitre III) la théophylline est aisément titrée par les ions Ag^+ dans une solution d'acétate de sodium à 50 pour cent en l'absence de soude. En revanche, la théobromine, dans les mêmes conditions, donne partiellement un dérivé argentique; le titrage par cette méthode de la théophylline dans un mélange des deux bases puriques est donc entaché d'une erreur de l'ordre de 5 à 6 pour cent.

En faisant varier l'alcalinité du milieu et sa concentration en acétate de sodium, nous avons été amenée à utiliser la méthode proposée par HOCH et TOMICEK (2) que nous avons retenue et qui dose la théophylline par les ions Ag^+ dans un mélange théobromine et théophylline en solution dans l'acétate de sodium à deux pour cent.

Les résultats obtenus en associant la méthode de HOCH et TOMICEK et la méthode proposée sont consignés dans le tableau 21.

Tableau 21

Théophylline		Théobromine	
théorie (mg)	trouvé (mg)	théorie (mg)	trouvé (mg)
75,15	74,15	75,15	70,7
40	40,2	30	58,4
40,2	38,2	40,5	59,5
30	58	40	41,5
30,5	58	40,4	41

Les formules utilisées nous permettant de calculer les quantités de théophylline et de théobromine dans les mélanges, sont les suivantes :

Si H est le nombre de mEq d'ions Ag^+ consommés par une prise d'essai de P mg avec la méthode proposée;

Si n est le nombre de mEq d'ions Ag^+ consommés par une prise d'essai de p mg avec la méthode de HOCH-TOMICEK, la quantité de théophylline en pourcentage dans le mélange est donnée par la formule :

$$\frac{n \times PM \text{ théophylline} \times 100}{p}$$

le pourcentage de théobromine est le suivant :

$$\left(\frac{(H \times 100)}{p} - \frac{(n \times 100)}{p} \right) \times PM \text{ théobromine} \times 2$$

L'inconvénient de cette méthode est que l'évaluation de la théobromine se fait par une différence, ce qui évidemment apporte les erreurs inhérentes à ces méthodes.

II. B. - En utilisant une quantité de soude égale à la quantité stoechiométrique, les résultats ne sont plus quantitatifs, mais par suite de la présence de deux variations de potentiel sur la courbe potentiométrique, on peut en déduire la présence de la théobromine dans le mélange.

II - Dérivés de la théophylline et de la théobromine

La méthode proposée est applicable à tous les dérivés de la théophylline et de la théobromine susceptibles de former des dérivés argentiques. Pour cela, il faut que l'atome d'hydrogène conférant à la molécule son caractère acide soit libre de tout groupement fonctionnel. Le tableau 22 indique la possibilité ou l'impossibilité de dosage par la méthode, de quelques dérivés.

Tableau 22

Dénomination	Titrible
Théophylline	+
Théophylline Ethylènediamine	+
Théophylline Glycinate de sodium	+
Camphosulfonate de diéthyl aminoéthyl théophylline	0
Dihydroxypropyl théophylline	0
Hydroxyéthyl théophylline	0
Etaphylline	0
Théobromine	+
Théobrominate de Lithium	+
Théobromine acétate de sodium	0
Caféine	0

III - Dérivés du noyau purique

Différents essais effectués avec les dérivés suivants :

- xanthine, hypoxanthine, adénine, guanine, acide urique,
ne nous ont pas permis de fonder des applications pratiques.

Nous nous sommes heurtée à des difficultés de dissolution, en partie dûes à la forte concentration en sel du milieu utilisé. De plus, en dépit de nombreux essais, nous n'avons pu fixer l'alcalinité du milieu favorable à la formation de dérivés argentiques définis.

Néanmoins, nous pouvons avancer que, dans les conditions opératoires indiquées, une seule variation de potentiel se manifeste pouvant traduire la formation d'un seul dérivé argentique.

IV - Médicaments simples et composés

Le domaine d'utilisation de la méthode que nous proposons n'est pas limité au seul dosage des bases puriques isolées. On peut en effet l'appliquer au dosage direct de ces bases dans des préparations pharmaceutiques simples ou complexes et souvent sans extraction préalable. Nous l'avons appliqué à quelques préparations commercialisées ou préparées par nos soins. Lorsque la méthode proposée est applicable aux composés purs, elle peut être étendue à ces mêmes composés dispersés dans des mélanges pharmaceutiques.

Nous avons donc testé les excipients les plus couramment utilisés pour cette préparation.

- excipients pour comprimés ou dragées :

Amidon

Lactose

Talc

Carbonate de magnésium

Carbonate de calcium

Kaolin

Carboxyméthylcellulose

Saccharose

Cire blanche

Gomme arabique

Gomme laque

- excipients pour suppositoires

Beurre de cacao

Glycérides semi-synthétiques

- adjuvants de solubilisation

Phosphate disodique

Anisate de sodium

Carbonate disodique

Ethylène diamine

Aucun de ces excipients n'apporte d'erreur appréciable. En général, ils n'interviennent dans ces préparations que pour une très faible proportion.

Nous avons noté également que les adjuvants de solubilisation utilisés dans les préparations injectables présentent souvent un caractère alcalin qui s'additionne à celui du milieu de réaction. Dans ce cas, nous préconisons d'utiliser la solution d'acétate de sodium à 50 pour cent sans addition d'hydroxyde de sodium.

Lorsque les bases puriques sont associées à des principes actifs variés, l'erreur sur la consommation des ions Ag^+ utilisés varie en fonction :

- de la réactivité des molécules vis-à-vis de ces mêmes ions
- de leur proportion en équivalence dans le mélange; elle est souvent négligeable par rapport à la quantité de la base purique dans le milieu. Si toutefois, elle s'avère trop forte, un essai à blanc est nécessaire.

- Applications à différents mélanges

Nous citons, à titre d'exemple, quelques spécialités pharmaceutiques ayant été testées par la méthode proposée et renfermant :

. Exemple n° 1

Théobrominate de lithium 125 mg par pilule de 600 mg
nomdéposé "Théobromose"

. Exemple n° 2

Théobromine 500 mg
Caféine 100 mg
par cachet de 600 mg, nomdéposé "Théosalvose caféiné e"

. Exemple n° 3

Théophyllinate de choline 300 mg
par suppositoire de 2 g, laboratoire LE BRUN

. Exemple n° 4

Glycinate de théophylline 50 mg
Sorbitol 5 g
pour 10 g de granulé effervescent, nomdéposé "Sorbitophylline"

. Exemple n° 5

Théophylline 300 mg
Anisate de sodium 1,05 g
Phosphate disodique 10 mg
Eau distillée qsp 1 ampoule de 10 ml,
laboratoires BRUNEAU.

Tableau 23

Teneur pour cent en principe actif de divers mélanges complexes

N° 1	Théobrominate de lithium	100 %
N° 2	Théobromine	93 %
N° 3	Théophyllinate de choline	101 %
N° 4	Glycinate de théophylline	97,5 %
N° 5	Théophylline	93,8 %

Ainsi le procédé préconisé est souvent applicable au dosage direct de la théophylline et de la théobromine ou de leurs dérivés dans des préparations (chapitre V). Etant donné la constitution de ces dérivés, il est évident que l'emploi de la méthode est liée à une étude préalable de sa validité dans le cas particulier considéré.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DES BARBITURIQUES

CHAPITRE VI

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Depuis longtemps, le caractère acide des barbituriques a fait l'objet d'applications analytiques. Une méthode a été proposée par MOCH (32) qui, précurseur de l'application de l'acidimétrie non aqueuse, dose les barbituriques en milieu acétonique par la potasse alcoolique en présence de bleu de thymol. BABITSCH (33), (34) remplace l'acétone par l'alcool éthylique et utilise comme indicateur la thymol-phtaléine. CHOLVY (35) emploie comme solvant le diméthylformamide et comme réactif le méthylate de potassium en solution benzène-méthanol. Plus récemment, BERAL (36) utilise l'hydroxyde de sodium en milieu alcoolique en présence de rouge de méthyle pour la détermination du phénobarbital dans un mélange contenant en outre de l'urotropine et du bromural, de la caféine et de l'antipyrine.

De nombreuses méthodes d'analyse qualitative et quantitative des barbituriques reposent sur l'interaction des ions métalliques (Ag^+ , Co^{++} , Cu^{++} , Hg^{++}) avec ces espèces. Les sels d'argent en particulier ont été largement utilisés et de nombreuses méthodes volumétriques le plus généralement employées.

On peut distinguer deux groupes de méthodes :

1 - Méthodes volumétriques

- Certains procédés reposent sur le fait que le point d'équivalence s'accompagne de l'apparition d'une turbidité. BUDE (37) préconise la méthode suivante : il titre par une solution de nitrate d'argent 0,1 N le barbiturique acide dissout dans une solution de carbonate de sodium jusqu'à l'apparition d'un trouble persistant.

KALINOWSKI (38) remplace le carbonate disodique par une solution d'hydroxyde de sodium en milieu alcoolique et KALINOWSKA (39) ajoute dans ce milieu de l'acétone pour augmenter la précision.

- D'autres méthodes physiques, mettent à profit la potentiométrie pour détecter le point d'équivalence sous forme de variation de potentiel. FENELMAN (40), (41), (42) utilise sans la modifier la méthode de BUDE, BOBIN (43) ajoute au milieu, de l'alcool ou de l'acétone et LEYFA (44) du nitrate de potassium.

2 - Méthodes chimiques

Elles peuvent être classées en méthodes indirectes et méthodes directes.

a) Méthodes indirectes

Elles reposent sur le fait que l'action de l'ion argent sur la molécule s'accompagne de la libération d'un proton qui est dosé par un alcali. GAUTIER, PELLERIN et PINEAU (45), (46), (47) opèrent en milieu pyridinique et titrent le ou les protons libérés par la potasse alcoolique en présence de bleu de thymol.

ROLAND (48) utilise la potentiométrie en milieu hydroalcoolique pour évaluer le phénobarbital en présence de prominal.

b) Méthodes directes

Dans ces méthodes, les ions Ag^+ consommés pour former les dérivés argentiques sont dosés directement en présence de chromate de potassium comme révélateur des ions Ag^+ libres (49), (50), (51), (52), (53), (54). De même, après séparation du dérivé argentique, l'excès d'argent peut être dosé par le thiocyanate en milieu acide en présence d'alun de fer (54), (55), (56), (57), (58), (59), (60).

Toutes les méthodes volumétriques diffèrent entre elles par le milieu dans lequel a lieu la réaction Ag^+ - barbiturique qui se traduit par la formation de dérivés argentiques de composition diverse.

Nous avons pu classer ces méthodes en trois groupes correspondant aux trois dérivés argentiques différents mettant en jeu :

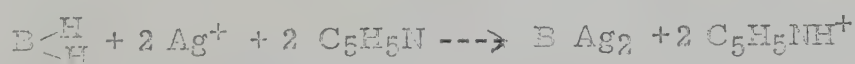
- 2 molécules de barbituriques - 1 atome d'argent
- 1 molécule de barbiturique - 1 atome d'argent
- 1 molécule de barbiturique - 2 atomes d'argent.

Deux auteurs DANIELSSON (50) et CHAVANTTE (49) obtiennent un point d'équivalence correspondant à la formation de deux molécules de barbiturique - 1 Argent. Ils utilisent comme milieu, l'un le métaborate de potassium et l'autre l'acide borique en présence de potasse. Le pH du milieu est relativement bas (9,2).

Les dérivés monoargentiques isolés par BUTTE (37), LEYDA et HARRIS (44) ont été obtenus par action directe des ions Ag^+ soit en présence de carbonate disodique pour BUTTE, additionné de nitrate de potassium pour LEYDA, soit en présence d'hydroxyde de sodium pour KALINCOWSKI (33).

Enfin, la troisième possibilité de réaction est réalisée par MANGOURI et MILAD (55), BAUCHMAN (56) qui emploient l'ammoniaque comme agent alcalinisant alors que SCHULEZ et ROSZA (53) préfèrent le borax à chaud.

GAUTIER, PELLERIN et PINEAU (45), (46), (47), FOETHKE et FURST (57), (58) opèrent en présence de pyridine. Les premiers emploient la protométrie en milieu non aqueux, rendue possible du fait de la formation d'ions pyridinium provenant de l'interaction des barbituriques (B) avec les ions Ag^+ et la pyridine.

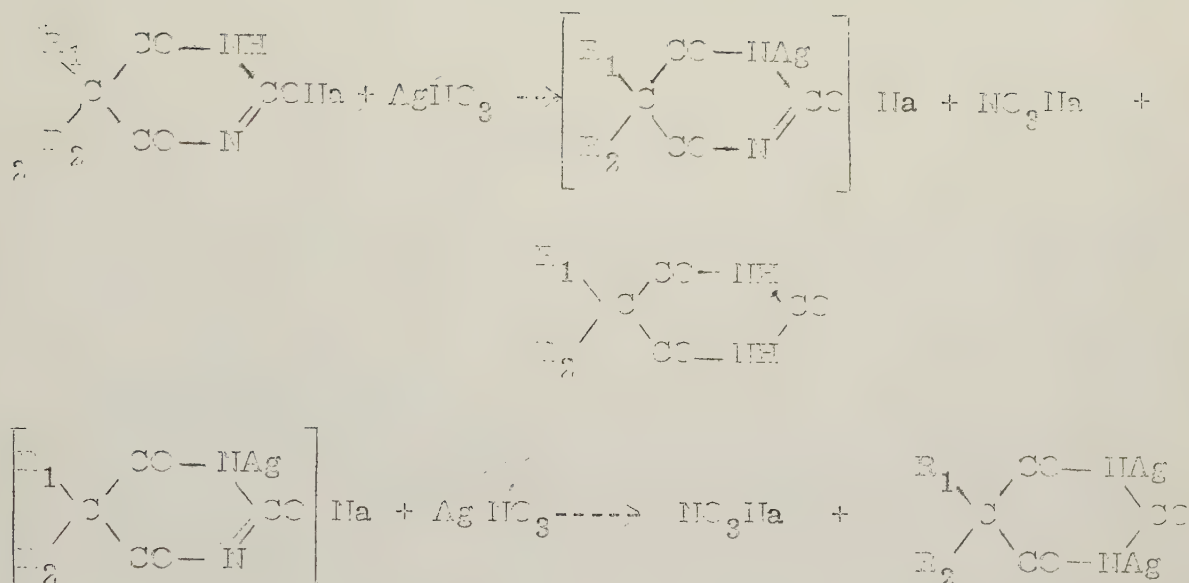


Les seconds font une argentimétrie classique par retour, la pyridine n'étant présente que pour 10 pour cent du milieu, constitué par du carbonate disodique et de l'eau distillée.

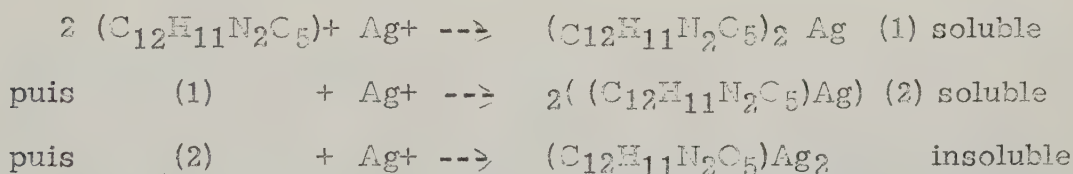
Il est à remarquer que toutes ces méthodes aboutissant à dérivé diargentique du barbiturique, mettent, dans la plupart des cas, le barbiturique en présence d'un excès d'argent notable.

La composition chimique des dérivés argentiques formés ainsi que leur constante de stabilité ont été étudiés par WAISSEMAN (31), FOETHIE et HORII (32) et PERELMAN (40), (41), (42). Ce dernier utilise la potentiométrie en présence de carbonate disodique et l'étude des dérivés argentiques lui permet de tirer certaines conclusions en particulier sur le rôle du pH de la solution :

- à pH voisin de 8,5, deux variations de potentiel apparaissent sur la courbe, la première correspondant à la formation de $(\text{barbiturique})_2\text{Ag}\cdot\text{Na}$ soluble, la seconde $(\text{barbiturique})\text{Ag}$ insoluble.
- à pH 10, deux variations de potentiel sont également présentes mais la première correspond à la formation de $(\text{barbiturique})\text{Ag}\cdot\text{Na}$. PERELMAN a isolé les dérivés argentiques insolubles du véronal sodique obtenus par action d'un excès d'ions Ag^+ : en tenant compte de la détermination du pourcentage d'argent trouvé dans le précipité et de la quantité de barbiturique dans le filtrat, il a formulé les conclusions suivantes : - à pH 8,2, la première variation de potentiel correspond en réalité à la formation de Véronal - Ag - Na et Véronal libre, la moitié du barbiturique seulement réagissant. - les réactions des ions Ag^+ sur les barbituriques peuvent s'écrire :



RAPAPORT et WAISSMAN (64), (65) ont étudié la technique de BUDE et ont obtenu le phénylbarbiturate d'argent par addition de nitrate d'argent à une solution alcaline d'acide phényléthyl barbiturique. Ils proposent le mécanisme de réaction suivant :



PCETHE et FURST (58) ont réalisé les combinaisons argentiques de l'acide diéthylbarbiturique, phényléthylbarbiturique et cyclohexenylbarbiturique. Leurs observations concordent avec celles de RAPAPORT et WAISSMAN.

De cette étude bibliographique, il ressort en outre, que la molécule de barbiturique réagit avec les ions Ag^+ sous sa forme énolesée en milieu alcalin; l'énolesation se traduit notamment par une absorption dans l'ultra-violet des barbituriques (65), (66), (67), (68).

CHAPITRE VII

JUSTIFICATION DE LA METHODE

Nous avons appliqué la potentiométrie argentique en milieu salin concentré au cas des barbituriques.

I - Mode opératoire

Dans un vase à précipiter d'environ 100 ml, introduire une prise d'essai p mg exactement pesée, correspondant à environ 0,5 mM de barbiturique.

Ajouter dans le cas des barbituriques sodiques, 50 ml de solution d'acétate de sodium à 50 pour cent et pour les barbituriques acides, alcaliniser la solution d'acétate de sodium avec 1,5 mEq d'hydroxyde de sodium.

Agiter jusqu'à dissolution du barbiturique (s'aidant éventuellement de la chaleur pour faciliter la dissolution).

Adapter les électrodes et titrer à la température du laboratoire, au moyen de la solution 0,1 N de nitrate d'argent.

Après la variation de force électromotrice correspondant au point d'équivalence, dépasser le terme de la réaction en ajoutant 2 à 3 ml de solution de nitrate d'argent.

Déterminer sur le tracé de la courbe le point d'équivalence.

Soit n ml le volume de solution 0,1 N de nitrate d'argent utilisé de titre T et mEq le milliéquivalent correspondant au barbiturique;
l'expression

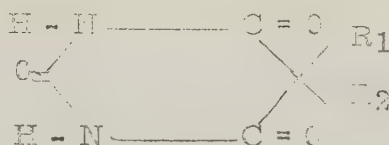
$\frac{n \times T \times \text{mEq} \times 100}{p \text{ mg}}$ donne la teneur pour cent en barbiturique analysée.

Pour les barbituriques sodiques $\text{mEq} = \text{PM} \times 2$

Pour les barbituriques acides $\text{mEq} = \text{PM}$

II - Etude critique du procédé

Les essais ont été effectués principalement avec des barbituriques dont les deux atomes d'azote en position 1 et 3 sont libres de tout groupement



Barbituriques saturés : barbital $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$

butobarbital $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$

$\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

Barbituriques non saturés : sécobarbital $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

$\text{R}_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$

Barbiturique arylé : phénobarbital $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$

$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$

La forme sodique a été de préférence employée par suite de la plus grande facilité d'utilisation (les résultats obtenus avec les barbituriques sodiques étant identiques à ceux obtenus avec les barbituriques acides dissous par action d'un alcalin).

1 - Influence de la solution d'acétate de sodium à 50 pour cent

a) Tous les dérivés argentiques que nous avons obtenus sont insolubles dans le milieu utilisé. Nous n'avons jamais observé la formation de complexes solubles tels qu'ont pu les obtenir WAISSEMAN, POETHKE ou PERELMAN en milieu carbonate de sodium 1 pour cent, acétate de sodium 1 pour cent ou hydroxyde de sodium.

b) L'examen des courbes potentiométrique obtenues montre qu'en milieu salin concentré nous n'obtenons qu'une seule variation de potentiel correspondant à la formation, selon le pH

- soit d'un dibarbiturate monoargentique (2 barbituriques - 1 Ag)
- soit d'un barbiturate monoargentique
- aucune ne correspond à la formation d'un barbiturate diargentique, comme l'a signalé PERELMAN à la suite de ses essais effectués en milieu carbonate de sodium à 1 pour cent.

2 - Influence de l'alcalinité du milieu

a) En milieu acétate de sodium à 50 pour cent, en l'absence d'hydroxyde de sodium ($pH = 9,4$), l'équivalent trouvé est égal à deux fois le poids moléculaire; $Eq = 2 PM$. La précision est excellente. (tableau 24).

Tableau 24

Titrage argentimétrique de quelques barbituriques en milieu acétate de sodium à 50 pour cent.

Dénomination	PE (mM)	Ag ⁺ (mEq)	pourcentage trouvé
Méububarbital sodique	0,500	0,250	50,0
	0,504	0,250	49,9
	0,524	0,250	49,2
Amobarbital sodique	0,392	0,200	51
Sécobarbital sodique	0,393	0,200	50,2

b) En milieu acétate de sodium 50 pour cent, en présence de la quantité stoechiométrique de soude, la valeur de l'équivalent se rapproche sensiblement de celle du poids moléculaire mais, les résultats obtenus sont tous inférieurs à la théorie (tableau 25).

Tableau 25

Titrage argentimétrique de quelques barbituriques en milieu acétate de sodium 50 pour cent en présence d'une quantité stoechiométrique de soude.

Dénomination	PE (mM)	Ag+ (mEq)	pourcentage trouvé
Mébubarbital sodique	0,493	0,423	85
Amobarbital sodique	0,422	0,322	76,4
Sécobarbital sodique	0,393	0,343	87,3
Phénobarbital sodique	0,303	0,232	76,7

c) En revanche, en milieu acétate de sodium 50 pour cent, en présence de quantités de soude supérieures à la quantité stoechiométrique, l'équivalent est égal au poids moléculaire ($Eq = PM$) les résultats obtenus sont très voisins de la théorie (tableau 26) avec un degré de précision légèrement inférieur à celui de la méthode a).

3) Influence de la quantité d'ions argent ajoutés

L'étude de la bibliographie indiquant la formation de dérivés diargentiques, l'examen des courbes potentiométriques obtenues avec un excès d'argent ne révèle aucune variation de potentiel pouvant correspondre à la formation d'un dérivé diargentique.

Tableau 23

Titrage argentimétrique de quelques barbituriques (I)
en milieu acétate de sodium à 50 pour cent en présence
d'un excès de soude.

	Dénomination	PIE (mEq)	Ag ⁺ (mEq)	%
$\frac{1 \text{ NaOH}}{B} = 2$	Méubarbital sodique	0,399	0,398	99,7
		0,401	0,403	100,2
		0,402	0,398	98,8
	Amobarbital sodique	0,411	0,415	101,2
	Sécobarbital sodique	0,407	0,388	95,3
	Phénobarbital sodique	0,397	0,396	99,8
$\frac{1 \text{ NaOH}}{B} = 4$	Méubarbital sodique	0,389	0,384	98,7
		0,402	0,393	97,8
	Amobarbital sodique	0,410	0,411	100,2
	Sécobarbital sodique	0,423	0,413	97,6
	Phénobarbital sodique	0,403	0,398	98,7

CHAPITRE VIII

ETUDE DES DERIVES FORMES EN MILIEU ACETATE DE SODIUM A 50 POUR CENT

Les points d'équivalence obtenus dans ce milieu étant différents en présence ou en l'absence d'hydroxyde de sodium :

$E_q = PM$ en présence de soude

$E_q = 2 FM$ en l'absence de soude

et les précipités ne présentant pas les mêmes solubilités, nous avons entrepris d'étudier la composition chimique des dérivés argentiques formés par action de quantités variées d'ions argent

en milieu acétate de sodium à 50 pour cent

en milieu acétate de sodium à 50 pour cent alcalinisé par la soude.

I - Mode opératoire

Dans un vase à précipiter, introduire 0,5 mM de barbiturique sodique. Dissoudre dans 50 ml de solution d'acétate de sodium à 50 pour cent, ajouter ou non 0,5 mEq d'hydroxyde de sodium. Verser la solution de nitrate d'argent 0,1 N contenue dans une burette en arrêtant l'affusion de réactif titrant à un rapport choisi $\frac{Ag^+}{\text{barbiturique}}$.

Recueillir le précipité sur filtre Millipore (ref. voir chapitre IV - I), laver à l'eau distillée et sécher sous vide pendant 24 à 48 heures.

Dissoudre le précipité à l'aide de 5 ml d'acide acétique et amener le volume à 200 ml avec de l'eau distillée.

Effectuer les déterminations suivantes :

- Barbiturique : par dosage spectrophotométrique dans l'ultra-violet en milieu alcalin tamponné, en effectuant une dilution à 1 pour cent dans le tampon pH 10,7 (le $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ du mébubarbital sodique utilisé a été déterminé à différentes concentrations en milieu tampon boraté de pH 10,7 et de formule : borate de sodium 4,707 g, hydroxyde de sodium 6,952 g, eau distillée qsp 1 000 ml).

- Ag⁺ : en milieu nitrique par une solution titrée de thiocyanate en présence d'alun de fer comme indicateur.

- Na⁺ : par photométrie de flamme après dilution dans l'eau distillée de façon à obtenir une concentration comprise entre 0,1 et 0,150 mEq de Na⁺ pour 100 ml de solution.

II - Résultats obtenus

Nous reproduisons à titre indicatif les résultats obtenus dans le cas du mébubarbital sodique.

1 - Dérivés argentiques formés en l'absence d'hydroxyde de sodium (pH voisin de 9,4)

a) Jusqu'au point d'équivalence

En ajoutant une quantité d'ions Ag⁺ nécessaire à l'obtention du point d'équivalence, on obtient un précipité peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et l'eau acidifiée par de l'acide nitrique ou acétique.

Le tableau 27 rassemble les résultats obtenus avec différents essais.

Tableau 27

Dérivé argentique du mébubarbital sodique (B) formé en milieu acétate de sodium à 50 pour cent, isolé au point d'équivalence : étude du précipité.

B (mM)	Ag+ (mEq)	Na+ (mEq)	B (Ag+)	Na+ (Ag+)
0,357	0,177	0,457	2,01	2,54
0,420	0,201	0,415	2,09	2,08
0,395	0,199	0,398	1,97	2
0,621	0,310	0,520	2	1,37

Le dérivé formé aurait la formule (barbiturique)₂ - Ag - Na₂. Ce composé, mis en suspension dans l'eau, se dissout après un contact prolongé avec ce solvant. On peut émettre l'hypothèse que sa dissolution s'accompagne de sa dissociation en (barbiturique) - AgNa et (barbiturique) Na; ce qui rejoindrait celle de PERELMAN selon laquelle le point d'équivalence correspondant à 2 barbiturique - 1 Ag serait en réalité du (barbiturique) AgNa et du barbiturique libre.

b) - Après le point d'équivalence

Le précipité est pratiquement insoluble dans l'eau. L'examen du tableau 28 nous conduit à envisager que l'addition d'un excès d'ions argent (3 fois la stoechiométrie) conduit à la formation de barbiturique argentique molécule à molécule. Nous n'avons pas pu mettre en évidence la formation d'un dérivé 1 barbiturique - 2 Ag tel que l'a prouvé PERELMAN.

Tableau 23

Dérivé argentique du mébubarbital sodique (E) formé en milieu acétate de sodium à 50 pour cent, isolé après le point d'équivalence : étude du précipité.

E (mEq)	Ag ⁺ (mEq)	Na ⁺ (mEq)	E (Ag ⁺)	Na ⁺ (Ag ⁺)
0,498	0,498	0,075	1	0,150
0,498	0,510	0,040	0,930	0,081
0,440	0,374	0,175	1,2	0,430
0,383	0,385	0,093	0,975	0,250

La quantité d'ions sodium trouvée dans le précipité étant très faible et très irrégulière, on peut penser qu'elle provient d'une mauvaise élimination lors du lavage, le milieu utilisé étant riche en ions sodium.

2 - Dérivés argentiques formés en présence d'hydroxyde de sodium (pH = 11)

a) - Jusqu'au point d'équivalence, il se forme un précipité qui est soluble dans l'eau en donnant des solutions colloïdales, soluble dans l'éthanol et les solutions d'acides dilués et pratiquement insoluble dans les solvants organiques usuels (chloroforme, tétrachlorure de carbone).

Nous n'avons donc pas procédé à la détermination des ions sodium comme dans les cas précédents, mais nous avons pu évaluer le rapport $\frac{\text{Ag}}{\text{barbiturique}}$ sur le précipité isolé non rincé.

Ces résultats sont consignés dans le tableau 29.

Tableau 29

Dérivé argentique du mébubarbital sodique (E) formé en milieu acétate de sodium à 50 pour cent et en présence d'hydroxyde de sodium : précipité isolé au point d'équivalence.

E (mM)	Ag ⁺ (mEq)	$\frac{Ag^+}{E}$
1,461	0,520	1,120
0,206	0,138	0,910
0,474	0,437	0,925
0,480	0,489	1,015
0,470	0,488	1,033
0,337	0,332	0,985
0,204	0,199	0,980

On constate donc que le dérivé argentique formé résulte de l'union d'un atome d'argent lié à une molécule de barbiturique.

b) Au-delà du point d'équivalence, c'est-à-dire avec un excès d'ions Ag⁺, le précipité devient de plus en plus insoluble dans l'eau. La composition des précipités, lorsque trois fois la quantité stoechiométrique d'ions argent a été ajoutée, est donnée dans le tableau 30.

Nous pouvons faire la même remarque que précédemment au sujet du dosage des ions sodium et considérer que leur présence n'est due qu'à l'état d'impuretés.

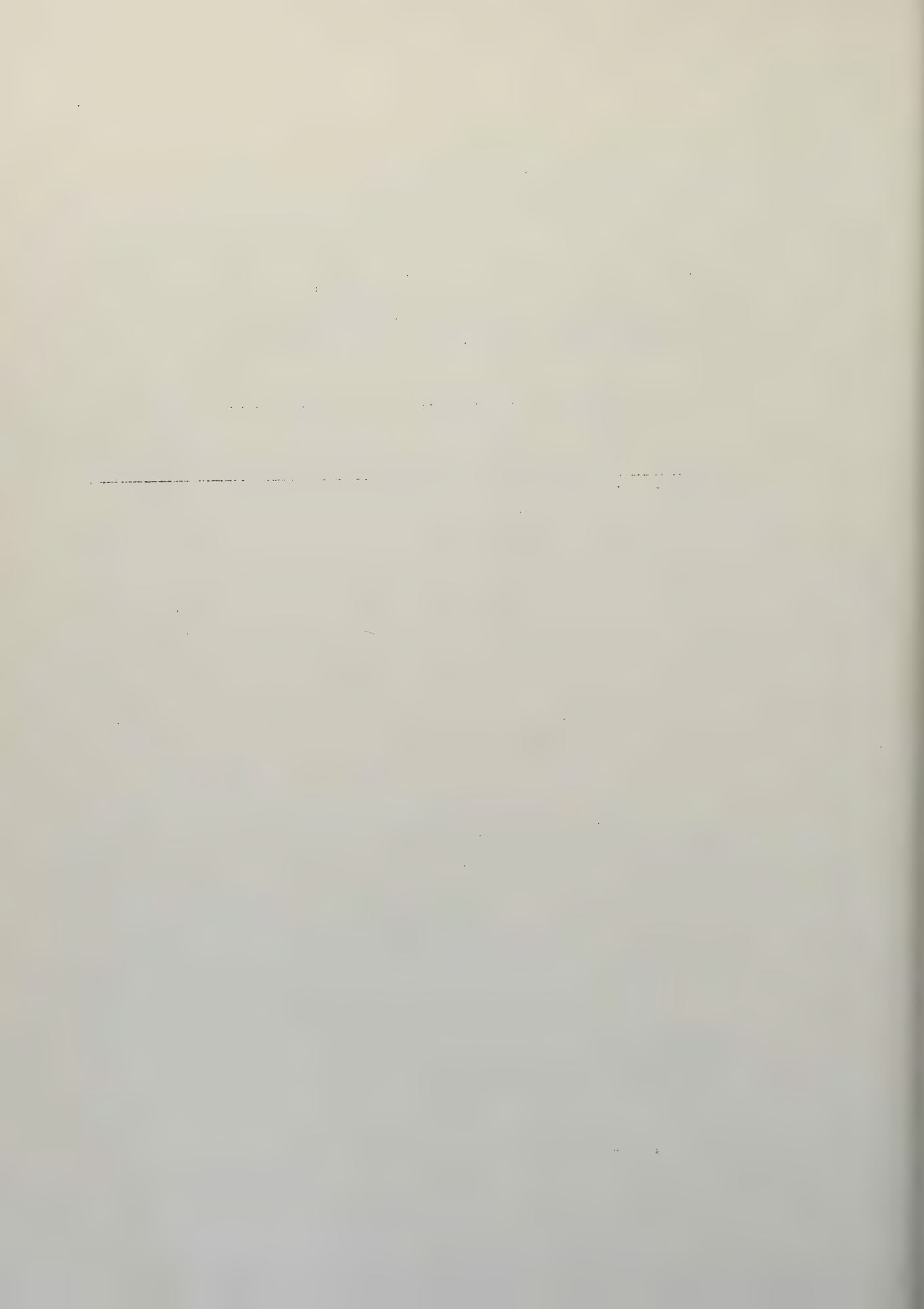


Tableau 30

Dérivé argentique du mébubarbital sodique (B) formé en milieu acétate de sodium à 50 pour cent, alcalinisé par l'hydroxyde de sodium : précipité isolé après le point d'équivalence.

B (mEq)	Ag ⁺ (mEq)	Na ⁺ (mEq)	$\frac{Ag^+}{B}$
0,478	0,983	0,280	1,87
0,450	0,842	0,090	1,87
0,489	0,831	0,180	1,78
0,465	0,894	0,170	1,93
0,450	0,811	0,106	1,81
0,456	0,822	0,072	1,80

Selon certains auteurs, la composition des dérivés correspond exactement à 2 barbiturique - 1 Ag, mais ils fondent leur conclusion sur l'isolement des dérivés dans des conditions opératoires différentes de celles de la méthode de dosage qu'ils proposent. Pour notre part, nous avons isolé les dérivés argentiques dans les conditions exactes de notre méthode; les valeurs du rapport $\frac{Ag^+}{\text{barbiturique}}$ obtenu nous permettent d'avancer que ces dérivés correspondent à 1 barbiturique - 2 Ag.



III - Interprétation des résultats expérimentaux

a) En milieu salin concentré (acétate de sodium 50 pour cent) les barbituriques (sous forme sodique) donnent avec les ions argent une combinaison dans laquelle entrent deux molécules de barbiturique, un atome d'argent et deux atomes de sodium. La formation de ce composé est décelée potentiométriquement.

En continuant l'affusion d'ions Ag^+ , le dérivé précédent réagit avec ces ions pour donner le monobarbiturate monoargentique.

b) En alcalinisant le milieu par de l'hydroxyde de sodium, les barbituriques réagissent en donnant un dérivé dans la composition duquel entre 1 molécule de barbiturique et 1 atome d'argent. La fin de la formation de ce dérivé est décelable potentiométriquement.

Différent du monobarbiturate monoargentique cité dans la réaction précédente, par sa solubilité en milieu aqueux non salin, on peut avancer que ce dérivé correspond à celui indiqué dans la littérature auquel la formule (barbiturique) Ag Na est attribuée.

De plus, il réagit comme ce dernier avec un excès d'ions Ag^+ pour donner un barbiturate diargentique.

Tableau 31

Composition des dérivés argentiques isolés en cours de titrage, en choisissant comme point d'équivalence (PEq) la variation de potentiel.

Milieu	Stades de titrage	Molécules barbiturique	Atomes Ag^+	Atomes Na^+
Acétate de sodium à 50 %	jusqu'au PEq	2	1	2
	au-delà du PEq	1	1	.
Acétate de sodium à 50 % alcalinisé par de l'hydroxyde de sodium	jusqu'au PEq	1	1	1
	au-delà du PEq	1	2	0

CHAPITRE IX

APPLICATIONS ET CONCLUSION

La méthode de dosage proposée peut être appliquée à des préparations pharmaceutiques.

Nous donnons, à titre d'exemple, quelques résultats obtenus par titrage direct, sans extraction préalable (tableau 32).

A - Barbituriques acides

N° 1 - Comprimés de phénobarbital à 100 mg

phénobarbital	100 mg
amidon, lactose, stéarate de magnésium	
	qsp 1 comprimé terminé à 330 mg

N° 2 - Suppositoires de butobarbital à 100 mg

butobarbital	100 mg
glycérides semi-synthétiques	
	qsp 1 suppositoire de 2 g

Dans le cas des suppositoires, il convient de chauffer les mélanges au bain-marie de façon à obtenir la fusion de l'excipient et la dissolution du principe actif.

B - Barbituriques sodiques

N° 3 - Comprimés de sécobarbital sodique à 100 mg

sécobarbital	100 mg
talc, stéarate de magnésium, phosphate dicalcique	
	qsp 1 comprimé terminé à 260 mg

Tableau 32

Teneur pour cent en principe actif de divers mélanges

N° 1	phénobarbital	101 %
N° 2	butobarbital	99,8 %
N° 3	sécobarbital sodique	102 %

Nous tenons à signaler, comme nous l'avons fait dans le chapitre précédent, que, dans le cas de préparations pharmaceutiques complexes, un essai à blanc est nécessaire chaque fois qu'un excipient ou qu'un principe actif risque d'interférer.

CONCLUSION

L'étude du dosage potentiométrique des barbituriques par argentimétrie et de la composition des dérivés argentiques isolés fait ressortir l'importance des conditions opératoires. Les résultats différents obtenus par quelques auteurs nous paraissent le plus souvent dûs à des modalités d'exécution insuffisamment précisées. Les essais effectués nous ont permis d'isoler et de préciser la composition des barbituriques argentiques en fonction du milieu. De plus, sur le plan pratique, les résultats obtenus montrent que le procédé proposé est applicable avec une précision satisfaisante au dosage des barbituriques à la condition de respecter scrupuleusement les modalités opératoires décrites.

CHAPITRE X

COMPLEMENT D'ETUDE DE LA METHODE : TENTATIVE D'APPLICATION AUX SULFAMIDES

De nombreux auteurs ont tenté d'appliquer l'argentimétrie au dosage des dérivés sulfamidés. Nous retrouvons les procédés généraux de l'argentimétrie : dosages directs (39), (70), (71), (72), (73), (74), indirects (75), (76), ou par retour (77), (78), (79), (80), (81), (82), (83), (84), (87). Mais il semble que ces procédés ne soient pas d'application générale, chaque dérivé sulfamidé nécessitant un milieu particulier de réaction et des conditions opératoires bien définies.

Le milieu réactionnel intervient dans la formation de sels, de complexes internes ou de composés d'addition (85), ce qui explique la diversité des milieux employés à des fins quantitatives, tels que le milieu aqueux alcalinisé par l'ammoniaque (80), (79), (86), (76), l'hydroxyde de sodium (78), (84), le tétraborate de sodium (83), l'acétate de sodium à 1 pour cent (82), ou tamponné à différents pH (74), (77), (73). On trouve également l'emploi de solvants organiques : acétone (39), (74), (73), (82), alcool éthylique (73), (77), (82).

Il était intéressant de savoir si l'utilisation de solutions salines concentrées comme milieu de réaction pouvait favoriser la précipitation quantitative des dérivés argentiques de sulfamides.

Nous avons appliqué notre méthode à une vingtaine de sulfamides, choisis dans les trois groupes : antibactériens, diurétiques, hypoglycémisants. Un seul nous a donné des résultats éventuellement utilisables à des fins quantitatives (tableau 33). D'autre part, il est apparu que la concentration saline n'apporte pas de modification notable dans la précipitation argentique de ces dérivés.

Tableau 33

Titrage argentimétrique de la sulfamérazine dans l'acétate de sodium à 50 pour cent

théorie	trouvés
0,414	0,414
0,401	0,411
0,399	0,415
0,390	0,409

Dans les autres cas considérés, nous avons constaté que la méthode n'est pas applicable. Nous avons essayé de l'adapter notamment en faisant varier l'alcalinité du milieu; la précipitation du dérivé argentique varie en fonction de la concentration en soude sans qu'il soit possible d'arriver à mettre au point un procédé général. Les variations de potentiel susceptibles de traduire des points d'équivalence ne correspondent en aucun cas, à la formation de dérivés argentiques en proportion définie.

Nous tenons à remercier Monsieur Barreau qui nous a aidée lors de la réalisation de la partie expérimentale.

CONCLUSION GENERALE

L'étude que nous avons effectuée contribue à préciser l'influence de la forte concentration saline des solutions sur la précipitation des dérivés argentiques de divers types de molécules, consécutive à la modification de la mobilité ionique et à la formation de paires d'ions.

Ces phénomènes ont été aisément observés par potentiométrie et ont été confirmés par l'étude physico-chimique des dérivés isolés dont la composition a été précisée.

La formation de deux dérivés argentiques dans le cas de la théobromine et d'un seul dans celui de la théophylline est compatible avec la structure de ces molécules. De même, la formation de paires d'ions dont la composition dépend de la concentration saline du milieu explique la formation de plusieurs dérivés argentiques des barbituriques compatibles avec leur structure.

A partir des résultats obtenus, nous avons proposé une méthode rapide de dosage argentimétrique de la théobromine, de la théophylline, des barbituriques. L'emploi de solutions salines concentrées permet d'effectuer un titrage potentiométrique direct dont la précision correspond à celle que l'on demande aux méthodes volumétriques. Enfin le procédé peut être appliqué au dosage en série de ces composés dans les produits pharmaceutiques avec une précision satisfaisante.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) PERELMAN Ya. M. - Trudy Komissi Anal. Khim., Akad. Nank SSSR, Otdel. Khim. Nank. - 1952, 4(7), 205
- (2) SARSUNOVA M. et TOLGYESSY J. - Zeit. Anal. Chem. - 1963, 196, 2, 107
- (3) HOCH B., TOMICEK I. - Cas. Ces. Lekarn. Ved. Priloh. - 1950, 63, 186
- (4) PECIAR C., LINEK K. - Chemické Zvesti - 1960, 14, 6, 425
- (5) BEIMERS F., GOTTLIEB K.R. - Danks Tidsskr. Farmaci. - 1943, 17, 105
- (6) BELL C.W. - J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Edit. - 1941, 30, 240
- (7) BOIE H. - Pharmaz. Ztg. - 1930, 75, 986
- (8) SCHULEK E., ROZSA P. - Zeit. Anal. Chem. - 1941, 122, 112
- (9) BRITISH PHARMACEUTICAL CODEX 1963
- (10) PHARMACOPÉE INTERNATIONALE 2^e éd. 1967
- (11) MIKO J.V. - Ph. Monatsh - 1933, 14, 279
- (12) MOORES R.G., CAMPBELL H.A. - Anal. Chem. - 1948, 20, 41
- (13) HEGLAND J. - Ph. Week. - 1932, 69, 1078
- (14) STEVENS A.N., WILSON D.T. - J. Amer. Pharm. Assoc. - 1937, 26, 4, 314
- (15) KANIEWSKA T., ZYZYNSKI W. - Dissnes Pharm. Warsz. - 1936, 18, 5, 511
- (16) SCHMITT P.W. - J. Amer. Pharm. Assoc. - 1930, 19, 8, 821
- (17) HENNART C. - Talanta - 1962, 9, 97
- (18) LINEK K., PECIAR C., FEDORONKO M. - Chemické Zvesti - 1963, 17, 510
- (19) GRIFFENHAGEN G.B., BRADY E.S. - J. Amer. Pharm. Assoc. - 1951, 40, 211
- (20) PECIAR C., LINEK K. - Chemické Zvesti - 1961, 15, 895
- (21) WIMER D.C. - Anal. Chem. - 1958, 30, 77

- (22) PELLERIN F. - Mises au point de Chimie Analytique -
1959, 7^e série, 171
- (23) LUCAS M. - Bull. Soc. Chim. Fr. - 1968, 9, 2767
- (24) LUCAS M. - Bull. Soc. Chim. Fr. - 1967, 10, 3842
- (25) LUCAS M. - Bull. Soc. Chim. Fr. - 1968, 10, 4300
- (26) ROBINSON R.A., STOKES R.H. - J. Amer. Chem. Soc. -
1948, 70, 1870
- (27) MASON S.F. - J. Amer. Chem. Soc. - 1954, 2071
- (28) COMER J.P. et HILTY W.W. - J. Amer. Pharm. Assoc. -
1954, 43, 287
- (29) SCHACK J.A., WAXLER S.H. - J. Pharm. Exptl. Therap. -
1949, 97, 283
- (30) ANTHONY T. Tu et REINOSA J.A. - Biochemistry -
1963, 5, 10, 3375
- (31) BLOUT E.R. et FIELDS M. - J. Amer. Chem. Soc.
1950, 72, 479
- (32) MORIN C. - J. Pharm. Chim. - 1935, 22, 59
- (33) BABITSCH S. - Pharm. Monatsh - 1936, 17, 87
- (34) BABITSCH S. - Chem. Zeit. - 1936, 4237
- (35) CHOLVY S. - Ann. Pharm. Fr. - 1960, 13, 138
- (36) BERAL H., DUMITRESCU E. - Pharm. Zentral.
1964, 103, 5, 331
- (37) BUDEE H. - Apoth. Zeit. - 1934, 49, 295
- (38) KALINOWSKI K. - Pharm. J. - 1935, 281
- (39) KALINOWSKA Z.E., WAPRZKO J. - Farmacja Polska -
1966, 22, 10, 728
- (40) PERELMAN Ya. H. - J. Ana. Chem. URSS - 1956, 11, 243
- (41) PERELMAN Ya. H. - J. Ana. Chem. URSS - 1956, 11, 491
- (42) PERELMAN Ya. H. - Zhur. Anal. Khim. - 1956, 11, 4, 466
- (43) BODIN J.I. - J. Amer. Pharm. Assoc. - 1956, 45, 185
- (44) LEYDA J.P., HARRIS L.E. - J. Pharm. Sci. - 1962, 51, 8, 725
- (45) GAUTIER J.A., PELLERIN F., PINEAU J. - Ann. Pharm. Fr.
1958, 16, 11, 625

- (46) PINEAU J. - Thèse de Doct. en Pharmacie - Univ. Paris - 1962
- (47) GAUTIER J.A., PELLERIN F. - Ann. Pharm. Fr. -
1961, 19, 190
- (48) ROLAND P. - J. Pharm. Belgique - 1952, 7, 86
- (49) CHAVANNE P. et MARIE H. - Ann. Pharm. Fr. - 1953, 11, 91
- (50) DANIELSSON B. - J. Pharm. Pharmacol. - 1951, 3, 7, 438
- (51) DANIELSSON B. - Svensk. Farm. Tidskrift - 1951, 55, 128
- (52) KISSIS E., KOVACS E. - Z. Anal. Chem. - 1942, 124, 40
- (53) SCHULEK E. et ROZSA P. - Z. Anal. Chem. - 1938, 40, 415
- (54) SCHULEK E. et ROZSA P. - Z. Anal. Chem. - 1938, 112, 408
- (55) MANGOURI H.A. et MILAD L. - Quart. J. Pharm. Pharmacol.
1947, 20, 109
- (56) BAUGHMAN R.H. - Anal. Bioch. - 1962, 3, 150
- (57) FURST W. - Pharmazie - 1961, 13, 24
- (58) POETHKE W., FURST W. - Pharmazie - 1960, 15, 672
- (59) POETHKE W., PREUSSLER M. - Pharm. Zentral. -
1965, 104, 464
- (60) POETHKE W., PREUSSLER M. - Pharm. Zentral. -
1966, 105, 425
- (61) WAISSMAN G.A. - Thèse de l'auteur - 1951, Kiev
- (62) POETHKE W., HORN D. - Archiv. der Pharm. - 1954, 237, 48
- (63) RAPAPORT L.I., WAISSMAN G.A. - Ukrain. Chim. Shur.
1954, 20, 424
- (64) RAPAPORT L.I., WAISSMAN G.A. - Chem. Zentral Bl. -
1953, 1974, C
- (65) LEYDA J.P., LAMB D.J., HARRIS L.E. - J. Amer. Pharm. Ass.
1960, 49, 581
- (66) STUCKEY R.E. - Quart. J. Pharm. Pharmacol. - 1941, 14, 217
- (67) STAINIER C., LAPIERE Ch., S. DE TIEGE-ROBINET - Ann.
Pharm. Fr. - 1956, 14, 334
- (68) STAINIER C., LAPIERE Ch., S. DE TIEGE-ROBINET - Ann.
Pharm. Fr. - 1956, 14, 492
- (69) LEE KUM-TATT Analyst - 1957, 32, 185

- (70) DE REEDER P.L. - Anal. Chim. Acta. - 1954, 10, 413
- (71) PERELMAN Ya., KOZLOVA V. - Farmatsiya - 1947, 10, 22
- (72) MACAROVICI C.G., CEAUSESCU M. - Anal. Acad. Rep. Pop.
Romane Sect. Stiinte. Geol. Geog.-Biol.
Ser. - 1949, 33, 33
- (73) SPACU P.S., BEJAN C. - Revist. Chem. - 1956, 7, 711
- (74) STOLTE H. - Pharm. Ztg - 1930, 105, 730
- (75) VIEBOCK F. - Scienta Pharm. - 1953, 21, 312
- (76) SZABOLCS E. - Acta Pharm. Hung. - 1962, 32, 145
- (77) SZTARK W. - Dissert. Pharm. Krakow - 1932, 14, 41
- (78) PARIKH P.M. et MUKHERVI S.P. - Indian J. Pharm.
1959, 21, 110
- (79) PARIKH P.M. et MUKHERVI S.P. - Indian J. Pharm. -
1958, 20, 179
- (80) BEGUIN M. - Pharm. Acta. Helv. - 1957, 32, 13
- (81) STAINIER C., LAPIERE C. - Anal. Chim. Acta. - 1947, 1, 173
- (82) MACAROVICI C.G., DORUTIN A. - Stud. Univ. Babes Bolyai, Ser.
1959, 1, 115
- (83) BLAZEK J., STEJSKAL Z. - Ceskolov. Farm. - 1956, 5, 20
- (84) LAPIERE C. - J. Pharm. Belg. - 1947, 2, 44
- (85) MACAROVICI C.G., MACAROVICI M. - Bulet. Soc. Stiinte. Cluj.
1948, 10, 116
- (86) STIVIC I., MARINOV V. - Acta. Pharm. Jugosl. - 1953, 8, 88
- (87) PASTOR V. - Bull. Soc. Pharm. Marseille - 1965, 14, 245

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	page 1
<u>PREMIERE PARTIE - Etude des Bases Puriques</u>	4
- <u>Chapitre I - Etude bibliographique</u>	5
- <u>Chapitre II - Méthode proposée</u>	8
- Description de la méthode	9
- <u>Chapitre III - Justification de la méthode</u>	11
I - Rôle de l'alcalinité du milieu	12
1 - mode opératoire	12
2 - résultats obtenus	12
A) en solution aqueuse alcaline	12
B) dans l'acétate de sodium à 50 pour cent	17
. théophylline	20
. théobromine	21
II - Rôle de la solution saline	23
1 - influence de la concentration en acétate de sodium de la solution	24
2 - influence de la nature du sel	26
3 - interprétation des résultats	27
- <u>Chapitre IV - Etude des dérivés argentiques formés</u>	35
I - Analyse chimique des dérivés	35
1 - mode opératoire	35
2 - résultats obtenus	37
A) dérivés argentiques formés en milieu aqueux	37
B) dérivés argentiques formés en milieu salin concentré	37
. théophylline	38
. théobromine	38
- premier point d'équivalence	38
précipités lavés	38
précipités non lavés	40

- deuxième point d'équivalence	41
- en milieu fortement alcalinisé	42
C) dérivés argentiques formés à divers stades du titrage (en milieu acétate de sodium 50 pour cent)	42
D) dérivés argentiques formés en milieu salin de concentration plus faible	45
II - Calculs des produits de solubilité	47
1 - potentiel normal	47
2 - concentration en ions Ag ⁺ aux points d'équivalence	48
III - Détermination des structures chimiques	50
1 - Spectres d'absorption dans l'ultra-violet	50
A) mode opératoire	50
B) résultats obtenus	51
- longueurs d'ondes et maximums d'absorption	51
- absorption	52
2 - Spectres infra-rouge	53
IV - Interprétation de l'ensemble des résultats	55
- <u>Chapitre V - Domaine d'application de la méthode</u>	52
I - Mélanges contenant théophylline et théobromine	32
II - Dérivés de la théophylline et de la théobromine	36
III - Dérivés du noyau purique	37
IV - Médicaments simples et composés	37
<u>DEUXIEME PARTIE - Etude des BARBITURIQUES</u>	71
<u>Chapitre VI - Etude bibliographique</u>	72
<u>Chapitre VII - Justification de la méthode</u>	77
I - Mode opératoire	77
II - Etude critique du procédé	78
1 - influence de la solution d'acétate de sodium à 50 pour cent	78
2 - influence de l'alcalinité du milieu	79
3 - influence de la quantité d'ions argent ajoutée	80

- <u>Chapitre VIII</u> - Etude des dérivés formés en milieu acétate de sodium à 50 pour cent	82
I - Mode opératoire	82
II - Résultats obtenus	83
1 - dérivés argentiques formés en l'absence d'hydroxyde de sodium	83
- jusqu'au point d'équivalence	83
- au-delà du point d'équivalence	84
2 - dérivés argentiques formés en présence d'hydroxyde de sodium	85
- jusqu'au point d'équivalence	85
- au-delà du point d'équivalence	86
III - Interprétation des résultats expérimentaux	88
- <u>Chapitre IX</u> - Applications et conclusion	89
- <u>Chapitre X</u> - Complément d'étude de la méthode : tentative d'application aux sulfamides	91

<u>CONCLUSION GENERALE</u>	93
----------------------------	----

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	94
----------------------	----

Section 11 - General
The purpose of this section is to provide a general overview of the project and its objectives.

Section 12 - Objectives

Section 13 - Methodology

Section 14 - Results and Discussion

Section 15 - Conclusions

Section 16 - References

Section 17 - Appendix

Section 18 - Index

Section 19 - Table of Contents

Section 20 - Summary

Section 21 - Abstract

Section 22 - Introduction

Section 23 - Background

Section 24 - Methodology

Section 25 - Results and Discussion
Section 26 - Conclusions

